

**Synthese und Eigenschaften
von Hydroxy-1,2-thiazin-1,1-dioxiden
und ihre Umsetzung zu oxicam-
analogen Bicyclen**

Klaus Richter

Synthese und Eigenschaften
von Hydroxy-1,2-thiazin-1,1-dioxiden
und ihre Umsetzung zu oxicam-
analogen Bicyclen

Dissertation der
Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität

vorgelegt von

Klaus Richter

München 1987

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H.-D. Stachel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Die Dissertation wurde am 24. Juni 1987 der
Fakultät zur Beurteilung eingereicht.

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juli 1987

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut
für Pharmazie und Lebensmittelchemie der
Ludwig-Maximilians-Universität München
auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Hans-Dietrich Stachel

angefertigt.

Für die stets großzügige Förderung und
Unterstützung dieser Arbeit spreche ich
Herrn Prof. Dr. Stachel meinen herz-
lichen Dank aus.

Frau I. Stekker und Frau K. Fritsch danke ich für die Anfertigung der ^1H -NMR-Spektren und der C,H,N-Analysen, Frau E. Visintainer und Herrn Dr. H. Lerche für die Ausführung der Massenspektren.

Mein Dank gilt ferner Herrn Dr. J. Schünemann für die Unterstützung in wichtigen Nomenklatur-Fragen, sowie Frau A. Richter für vielfältige Hilfestellung.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Hydroxy-2H-1,2-thiazin-1,1-dioxide	5
2.1. Synthesen	5
2.1.1. 4-Hydroxy-2H-1,2-thiazin-1,1-dioxide durch Ring- erweiterung der Bromhydrine von 3-Alkyliden- 4-hydroxy-isothiazol-1,1-dioxiden	5
2.1.2. 5-Hydroxy-2H-1,2-thiazin-1,1-dioxide durch Ringschluß geeigneter Sulfonyl-enamide	16
2.2. Reaktionen der 5-Hydroxy-2H-1,2-thiazin-1,1- dioxide <u>23</u> , <u>25</u> , <u>26</u> , <u>27</u>	24
2.2.1. Reaktivität der Ester und des Enoläthers	24
2.2.2. Acylierung	28
2.2.3. Reaktivität der Methylengruppe	29
2.2.4. Reaktionen in 4-Stellung - Synthese von 5-Hydroxy-4H-1,2-thiazin-1,1-dioxiden	32
2.2.4.1. Bromierung	32
2.2.4.2. Nitrosierung	33
2.2.4.3. Umsetzungen mit Carbonylverbindungen	37
2.2.4.4. Umsetzung mit Phenyl diazoniumchlorid	41
2.2.5. N-Alkylierungen	42
3. Eigenschaften der 5-Hydroxy-4H-1,2-thiazin- 1,1-dioxid-Derivate <u>45</u> , <u>48</u>	45
4. Bicyclen	51

4.1.	aus zwei Heterocyclen	51
4.2.	4-Hydroxy-benzo-2,1-thiazin-2,2-dioxide	60
4.2.1.	Synthese	60
4.2.2.	Derivatisierung in 3-Stellung	63
4.2.3.	Eigenschaften	68
4.2.3.1.	Enolisierung und Acidität	68
4.2.3.2.	Alkylierung	70
5.	3-Alkyl-isothiazol-1,1-dioxide	71
5.1.	Synthese	71
5.2.	Synthese von Bicyclen	78
6.	Zusammenfassung	84
7.	Experimenteller Teil	87
8.	Literaturverzeichnis	181

Experimenteller Teil

1. (Z)-2-(Methoxycarbonylmethansulfonamido)-zimtsäure (3)
2. (Z)-2-[(N-methyl)-methoxycarbonylmethansulfonamido]-zimtsäuremethylester (4)
3. (Z)-3-Benzyliden-2,3-dihydro-4-hydroxy-2-methyl-isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (5)
4. 2-Methyl-4-phenyl-isothiazolidin-3,5-dicarbonssäuredimethylester (6)
5. (Z)-3-Benzyliden-2,3-dihydro-4-methoxy-2-methyl-isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (7a)
6. 3-(α -Brombenzyl)-2,3-dihydro-3-hydroxy-4-methoxy-2-methyl-isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (8a)
7. 3-(α -Brombenzyl)-2,3-dihydro-3-hydroxy-4-methoxy-2-methyl-isothiazol-1,1-dioxid (8b)
8. 4-Hydroxy-5-methoxy-2-methyl-3-phenyl-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (9a)
9. 4-Hydroxy-5-methoxy-2-methyl-3-phenyl-2H-1,2-thiazin-1,1-dioxid (9b)
10. 4,5-Dimethoxy-2-methyl-3-phenyl-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (10a)
11. 4-Hydroxy-5-methoxy-2-methyl-2H-1,2-thiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (14)
12. 3,4-Dihydro-5-methoxy-2-methyl-4-oxo-2H-1,2-thiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (15)
13. 4,5-Dimethoxy-2-methyl-6-phenyl-2H-1,2-thiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (16)
14. (Z)-3-(Methansulfonamido)-2-penten-dicarbonssäuredimethylester (17)
15. (Z)-3-(Phenylmethansulfonamido)-2-penten-dicarbonssäuredimethylester (18)

16. (Z)-3-(Methoxycarbonylmethansulfonamido)-2-penten-dicarbon-säuredimethylester (19)
17. (E)-3-[(N-Methyl)-methansulfonamido]-2-penten-dicarbon-säure-dimethylester (20)
18. (E)-3-[(N-Methyl)-phenylmethansulfonamido]-2-penten-dicarbon-säuredimethylester (21)
19. (E)-3-[(N-Methyl)-methoxycarbonylmethansulfonamido]-2-penten-dicarbon-säuredimethylester (22)
20. 5-Hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-2-methyl-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (23)
21. 5,6-Dihydro-3-methoxycarbonylmethyl-2-methyl-5-oxo-2H-1,2-thiazin-4-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (24)
22. 3,4,5,6-Tetrahydro-3-methoxycarbonylmethylen-2-methyl-5-oxo-1,2-thiazin-4-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (24a)
23. 5-Hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-2H-1,2-thiazin-6-carbon-säuremethylester-1,1-dioxid (25)
24. 5-Methoxy-3-methoxycarbonylmethyl-2-methyl-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (26)
25. 5-Hydroxy-3-methyl-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (27)
26. (5-Hydroxy-6-methoxycarbonyl-2H-1,2-thiazin-3-yl)-essig-säure-1,1-dioxid (28)
27. 5-Hydroxy-2,3-dimethyl-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (29)
28. 5-Methoxy-2,3-dimethyl-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (30)
29. 5-Hydroxy-2-methyl-3-N-methylcarbamoylmethyl-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (31)

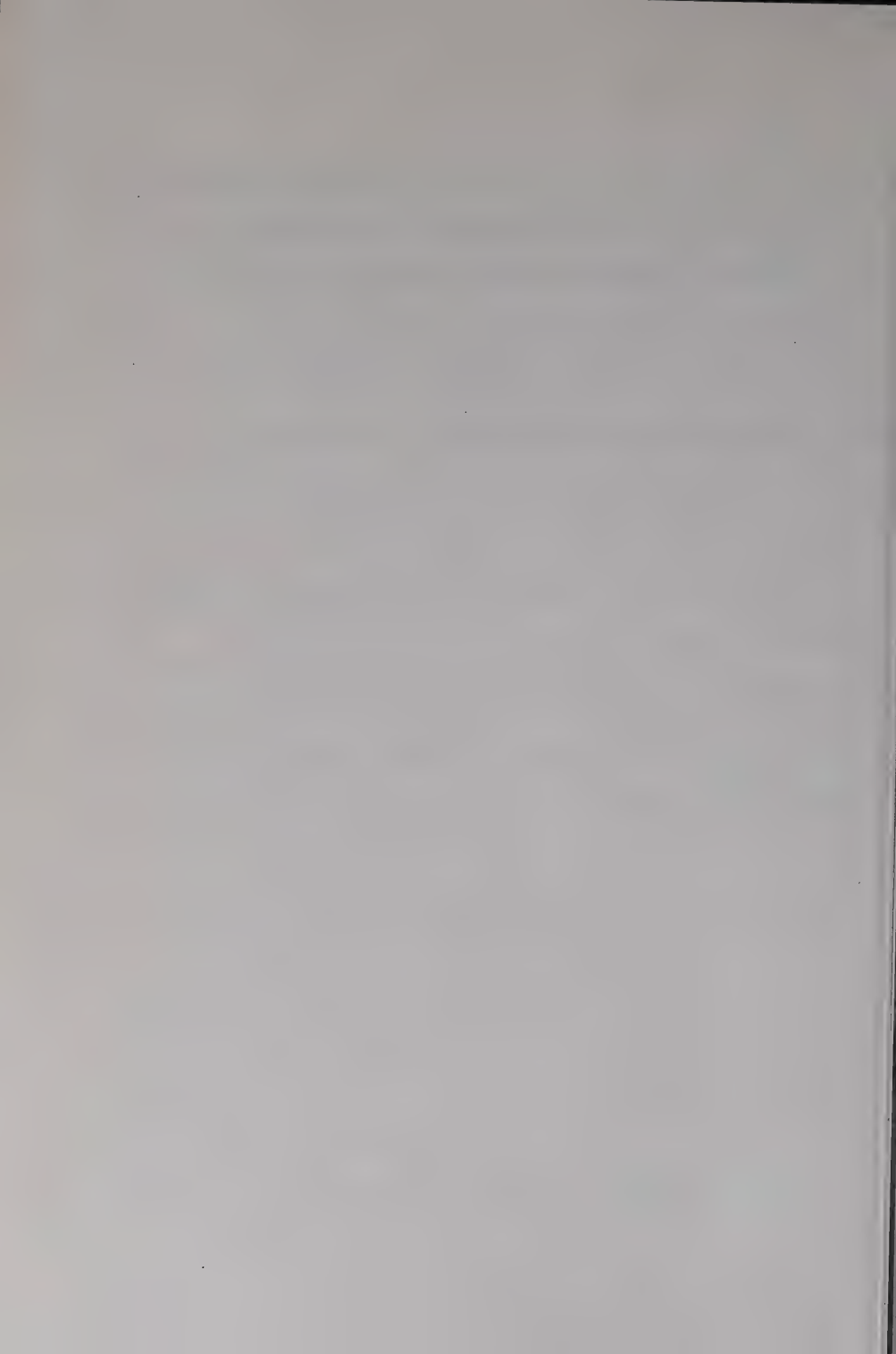
30. (5-Hydroxy-2-methyl-6-N-phenylcarbamoyl-2H-1,2-thiazin-3-yl)-essigsäuremethylester-1,1-dioxid (32)
31. 5-Ethoxycarbonyloxy-3-methoxycarbonylmethyl-2-methyl-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (33)
32. 5-Hydroxy-2-methyl-3-(1-methoxycarbonyl-2-dimethylaminovinyl)-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (34)
33. 5-Methoxy-2-methyl-3-(2-dimethylaminovinyl)-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (35)
34. Hydroxy-[(5-hydroxy-6-methoxycarbonyl-2H-1,2-thiazin-3-yl)-methoxycarbonylmethyl]-malonsäurediethylester-5,3-dioxid (36)
35. 2,5-Bis-(methoxycarbonyl)-3-hydroxy-7-oxo-7H-pyrrolo $\left[\begin{smallmatrix} 1,2 \\ 1,2 \end{smallmatrix} \right]$ thiazin-6-carbonsäureethylester-1,1-dioxid (37)
36. 4-Brom-5-hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (38)
37. 4-Brom-5-hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-2-methyl-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (39)
38. 5,6-Dihydro-4-hydroxyimino-3-methoxycarbonylmethyl-5-oxo-4H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (40)
39. 5,6-Dihydro-4-hydroxyimino-3-methyl-5-oxo-4H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (41)
40. 4,5-Dihydro-6-hydroxy-3-methyl-4-oxo-1,2,5-thiadiazepin-7-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (42)
41. 4-Cinnamyliden-5-hydroxy-3-methyl-4H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (43)
42. 5-Hydroxy-4-methoxymethylen-3-methyl-4H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (44)
43. 5-Hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-4-methoxymethylen-4H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (45)

44. 5-Hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-4-phenylhydrazono-4H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (46)
45. 2-Ethyl-5-hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (47)
46. 4-Ethoxymethylen-5-hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-4H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (48)
47. 5-Hydroxy-4-isopropoxymethylen-3-methoxycarbonylmethyl-4H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (49)
48. 5-Hydroxy-4-hydroxymethylen-3-methoxycarbonylmethyl-4H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (50)
49. 4-Methoxycarbonylmethyl-2-phenyl-pyrimidin-5-carbonsäuremethylester (51)
50. 4-Methyl-2-phenyl-pyrimidin-5-carbonsäure (52)
51. 3-Hydroxy-3-(4-methoxycarbonylmethyl-1H-benzo-1,5-diazepin-3-yl)-2-sulfamoyl-propensäuremethylester (53)
52. 4,7-Dihydroxy-6H-pyridino $\left[\begin{smallmatrix} 4,3 & c \\ 1,2 \end{smallmatrix} \right]$ thiazin-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (54)
53. 4,7-Dihydroxy-6-methyl-6H-pyridino $\left[\begin{smallmatrix} 4,3 & c \\ 1,2 \end{smallmatrix} \right]$ thiazin-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (55)
54. 6,7-Dihydro-4-methoxy-1,6-dimethyl-7-oxo-1H-pyridino $\left[\begin{smallmatrix} 4,3 & c \\ 1,2 \end{smallmatrix} \right]$ thiazin-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (56)
55. 6,7-Dihydro-1,6-dimethyl-4-methylamino-7-oxo-1H-pyridino $\left[\begin{smallmatrix} 4,3 & c \\ 1,2 \end{smallmatrix} \right]$ thiazin-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (57)
56. 4,8-Dihydroxy-6H- $\left[\begin{smallmatrix} 1,2 \end{smallmatrix} \right]$ thiazino $\left[\begin{smallmatrix} 4,3 & d \\ 1,2 \end{smallmatrix} \right]$ oxazepin-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (58)
57. 4,8-Dihydroxy-6,7-dihydro $\left[\begin{smallmatrix} 1,2 \end{smallmatrix} \right]$ thiazino $\left[\begin{smallmatrix} 4,3 & d \\ 1,2 \end{smallmatrix} \right]$ diazepin-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (59)
58. 5-Hydroxy-4-hydroxymethylen-3-methoxycarbonylbrommethyl-4H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (60)

59. 4-Hydroxy-1H-furo $\left[\begin{smallmatrix} 3,4 \\ c \end{smallmatrix} \right] \left[\begin{smallmatrix} 1,2 \end{smallmatrix} \right]$ thiazin-3,7-dicarbonssäuredimethylester-2,2-dioxid (61)
60. 4-Hydroxy-1H-thieno $\left[\begin{smallmatrix} 3,4 \\ c \end{smallmatrix} \right] \left[\begin{smallmatrix} 1,2 \end{smallmatrix} \right]$ thiazin-3,7-dicarbonssäuredimethylester-2,2-dioxid (62)
61. 8-Brom-6,7-dihydro-4-hydroxy-6-methyl-7-oxo-1H-pyridino $\left[\begin{smallmatrix} 4,3 \\ c \end{smallmatrix} \right] \left[\begin{smallmatrix} 1,2 \end{smallmatrix} \right]$ thiazin-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (63)
62. 6,7-Dihydro-4,8-dihydroxy-6-methyl-7-oxo-1H-pyridino $\left[\begin{smallmatrix} 4,3 \\ c \end{smallmatrix} \right] \left[\begin{smallmatrix} 1,2 \end{smallmatrix} \right]$ thiazin-3-carbonsäuremethylester (64)
63. 4-Hydroxy-7-methyl-benzo-2,1-thiazin-3,6,8-tricarbonssäuretrimethylester-2,2-dioxid (65)
64. 4,7-Dihydroxy-benzo-2,1-thiazin-3,6,8-tricarbonssäuretrimethylester-2,2-dioxid (66)
65. 4-Hydroxy-benzo-2,1-thiazin-3,6,7,8-tetracarbonssäuretetramethylester-2,2-dioxid (67)
66. 4-Hydroxy-7-methoxycarbonylmethyl-benzo-2,1-thiazin-3,6,8-tricarbonssäuretrimethylester-2,2-dioxid (68)
67. 7-Amino-6-cyano-4-hydroxy-benzo-2,1-thiazin-3,8-dicarbonssäuredimethylester-2,2-dioxid (69)
68. 6-Acetyl-4-hydroxy-7-methyl-benzo-2,1-thiazin-3,8-dicarbonssäuredimethylester-2,2-dioxid (70)
69. 4-Hydroxy-6-oxo-fluoreno $\left[\begin{smallmatrix} 3,2 \\ c \end{smallmatrix} \right] \left[\begin{smallmatrix} 1,2 \end{smallmatrix} \right]$ thiazin-3,11-dicarbonssäuredimethylester-2,2-dioxid (71)
70. 4-Hydroxy-7-methyl-3-N-phenylcarbamoyl-benzo-2,1-thiazin-6,8-dicarbonssäuredimethylester-2,2-dioxid (72)
71. 7,12-Dihydro-3-methyl-7-oxo-5H- $\left[\begin{smallmatrix} 1,8 \end{smallmatrix} \right]$ naphthyridino $\left[\begin{smallmatrix} 3,2 \\ c \end{smallmatrix} \right] \left[\begin{smallmatrix} 2,1 \end{smallmatrix} \right]$ benzothiazin-2,4-dicarbonssäuredimethylester-6,6-dioxid (73)

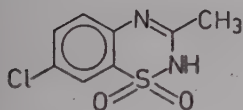
72. 3-(2-Amino-phenylcarbamoyl)-4-hydroxy-7-methyl-benzo-2,1-thiazin-6,8-dicarbonssäuredimethylester-2,2-dioxid (74)
73. 3,4-Dihydro-6-methyl-4-oxo-benzo-2,1-thiazin-6,8-dicarbonssäuredimethylester-2,2-dioxid (75)
74. (5,6-Dihydro-2-methyl-5-oxo-2H-1,2-thiazin-3-yl)-essigsäuremethylester-1,1-dioxid (76)
75. (5,6-Dihydro-2-methyl-5-phenylhydrazono-2H-1,2-thiazin-3-yl)-essigsäuremethylester-1,1-dioxid (77)
76. 4-Methoxy-1,7-dimethyl-benzo-2,1-thiazin-3,6,8-tricarbonssäuretrimethylester-2,2-dioxid (78)
77. 4-Hydroxy-1,7-dimethyl-benzo-2,1-thiazin-3,6,8-tricarbonssäuretrimethylester-2,2-dioxid (79)
78. 4-Hydroxy-1,7-dimethyl-3-N-phenylcarbamoyl-benzo-2,1-thiazin-6,8-dicarbonssäuredimethylester-2,2-dioxid (80)
79. 4-Methoxy-1,7-dimethyl-benzo-2,1-thiazin-6,8-dicarbonssäuredimethylester-2,2-dioxid (81)
80. (5-Methoxy-2-methyl-2H-1,2-thiazin-3-yl)-essigsäuremethylester-1,1-dioxid (82)
81. (Z)-2-(Methoxycarbonylmethansulfonamido)-zimtsäuremethylester (84)
82. (Z)-3-Benzyliden-2,3-dihydro-4-hydroxy-isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (85)
83. 3-(2,2-Dimethoxy-1-phenylethyl)-4-methoxy-isothiazol-1,1-dioxid (86)
84. (Z)-2,3-Dihydro-4-methoxy-3-methoxycarbonylmethylen-isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (87)

85. (Z)-2,3-Dihydro-4-methoxy-3-methoxycarbonylmethylen-2-methyl-
isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (87a)
86. 4-Hydroxy-3-(2-dimethylamino-1-phenylvinyl)-isothiazol-5-
carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (88)
87. 3-(2-Amino-1-phenylvinyl)-4-hydroxy-isothiazol-5-carbon-
säuremethylester-1,1-dioxid (89)
88. 4-Methoxy-3-(2-dimethylamino-1-phenylvinyl)-isothiazol-5-
carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (90)
89. (Z)-3-Benzyliden-2,3-dihydro-4-methoxy-isothiazol-5-carbon-
säuremethylester-1,1-dioxid (91)
90. 3-Ethoxy-1,5-dihydro-6-phenyl-furo [3,2 c] isothiazol-3-carbon-
säuremethylester-2,2-dioxid (92)
91. 1,5-Dihydro-5-hydroxy-6-phenyl-furo [3,2 c] isothiazol-3-car-
bonsäuremethylester-2,2-dioxid (93)
92. 4,5-Dihydro-5-hydroxy-4-methyl-6-phenyl-1h-pyrrolo [3,2 c]
isothiazol-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (94)

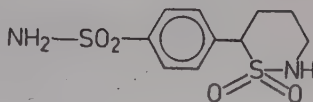


1. Einleitung

Die Sulfonamidgruppe ist in einer Vielzahl von Arzneistoffen enthalten. Dabei denkt man wohl in erster Linie an die als Chemo-therapeutika eingesetzten Amide der p-Aminobenzolsulfonsäure und an die antidiabetisch wirkenden Sulfonylharnstoffe. Darüber hinaus besitzen aber auch cyclische Sulfonamide, die in der Regel Derivate des 1,2-Thiazins sind und auch als Butansultame bezeichnet werden, pharmakologische Bedeutung. Als Beispiele mögen das Anti-hypertonikum Diazoxid und das Antiepileptikum Sultiam dienen.

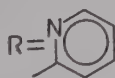
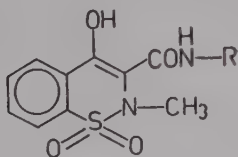


Diazoxid

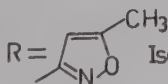


Sultiam

Cyclische Sulfonamide kommen neuerdings auch als Antirneumatika zur Anwendung. So wurden seit 1980 zwei "Öxicame" eingeführt.



Piroxicam

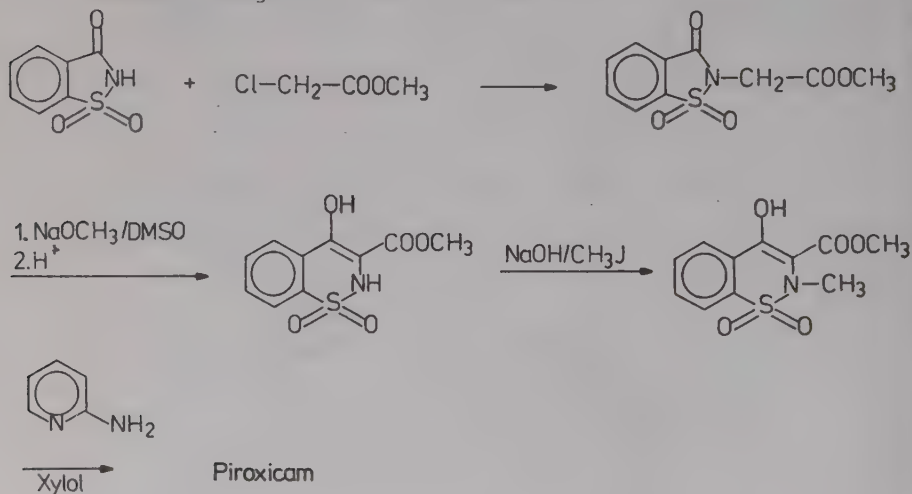


Isoxicam

Diese Substanzen zeichnen sich durch eine hohe antiphlogistische Wirkung (etwa 20 mal höher als Phenylbutazon) und eine lange Halbwertszeit (ca 35 h) aus ¹⁾. Der damit schon gesehene Fortschritt in der Rheumatherapie wurde jedoch schon bald durch Meldungen über schwerwiegende Nebenwirkungen ²⁾ infragegestellt. Diese ver-

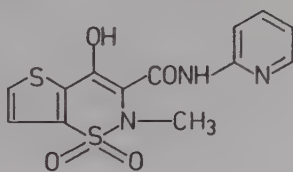
anlaßten schließlich 1984 das Bundesgesundheitsamt, zunächst das Anwendungsgebiet der Oxicame auf chronisch-rheumatische Beschwerden des Bewegungsapparates zu beschränken ³⁾ und 1985 sogar die Zulassung des Isoxicams ruhen zu lassen ⁴⁾.

Zur Synthese der 3-Carboxamide von 4-Hydroxy-benzo-1,2-thiazin-1,1-dioxiden stehen mehrere Methoden zur Verfügung ⁵⁻⁸⁾. Allen gemeinsam ist, daß aufgrund der von Abe und Mitarbeitern ⁹⁾ und in der Folge auch von H. Zinnes ¹⁰⁾ gelungenen Übertragung der Gabriel-Colman-Umlagerung ¹¹⁾ von Phthalimiden auf Saccharinderivate stets von letzteren ausgegangen wird. Die Synthese des Piroxicams durch J. G. Lombardino möge dies verdeutlichen ⁵⁾:



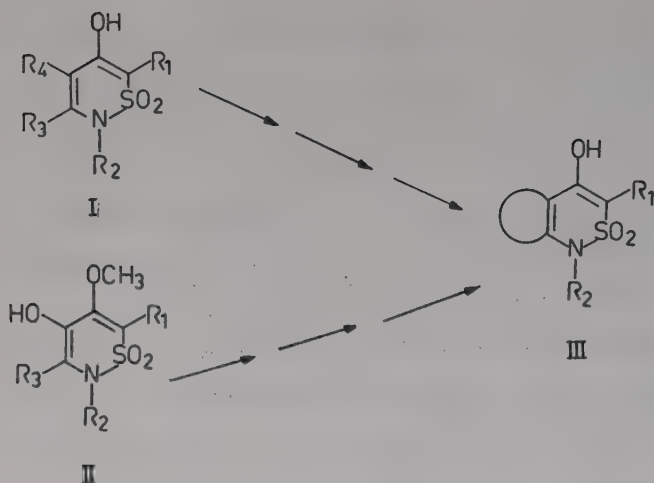
Eine der wichtigsten Strategien der heutigen Arzneimittelforschung ist die chemische Variation von therapeutisch bewährten Leit-substanzen. So können Molekülvariationen zu einer Wirkungsoptimierung hinsichtlich Wirkungsprofil, Dosierung, Nebenwirkungs-

quote etc. oder zu einer Wirkungsänderung führen. Betrachtet man in diesem Zusammenhang die geschilderten Synthesemethoden der Oxicame, so wird deutlich, daß eine durchaus wünschenswerte Abwandlung des an den 1,2-Thiazinring anellierten Ringsystems nur begrenzt möglich ist. So beschränkten sich auch die meisten der bisher durchgeführten Variationen auf die Carbonamidstruktur ¹²⁾. Erst in jüngster Vergangenheit wurden einige Verfahren zur Darstellung heterocyclisch anellierter 1,2-Thiazine, wie 1,2-Thiazino-indole ¹³⁾¹⁴⁾ und Thieno-1,2-thiazine ¹⁵⁾ beschrieben. Von letzteren befindet sich zur Zeit ein Derivat unter dem Namen "Tenoxicam" in der klinischen Prüfung ¹⁶⁾.



Tenoxicam

Vor diesem Hintergrund erschien es uns reizvoll, unter dem Stichwort "Molekülvariation" 1,2-Thiazine mit in 3,4-Position anelliertem Ring (III) herzustellen, ein Verbindungstyp, der bislang kaum bearbeitet worden ist. Als Ausgangssubstanzen sollten die Hydroxy-2H-1,2-thiazin-1,1-dioxide I und II dienen, von denen allerdings bisher nur wenige Vertreter beschrieben worden sind ^{17, 18)}.



Von diesem Syntheseweg, der ganz im Gegensatz zu dem der Oxicame steht, erwarteten wir vor allem den Vorteil, die zweite Ringkomponente in vielfältiger Weise variieren zu können. Dies betrifft die Ringgröße, Art und Anzahl der Heteroatome und die Substituenten. Wir hofften, auf diese Weise zu einer Reihe von Oxicamanalogen zu gelangen, die möglicherweise physiologisch wirksam sind.

Zunächst war ein Ziel der Arbeit, Synthesemöglichkeiten von Hydroxy-2H-1,2-thiazin-1,1-dioxiden zu suchen und ihre chemischen Eigenschaften kennenzulernen. Nachfolgend sollten dann die Synthesen der oben erwähnten Bicyclen in Angriff genommen werden.

Darüber hinaus erschien uns ein Vergleich der Hydroxy-2H-1,2-thiazin-1,1-dioxide mit den von V. Lomitzky¹⁹⁾ bearbeiteten 3-Alkyli- den-4-hydroxy-isothiazol-1,1-dioxiden interessant.

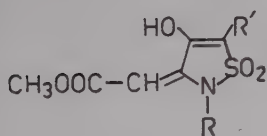
2. Hydroxy-2H-1,2-thiazin-1,1-dioxide

2.1. Synthesen

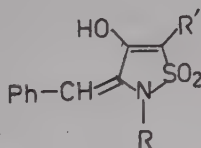
2.1.1. 4-Hydroxy-2H-1,2-thiazin-1,1-dioxide durch Ringweiterung der Bromhydrine von 3-Alkyliden-4-hydroxy-isothiazol-1,1-dioxiden

Seit den Arbeiten von B. Wiesend ²⁰⁾ ist bekannt, daß sich β -Benzylidentetramsäureether nach Addition von unterbromiger Säure unter bestimmten Reaktionsbedingungen zu Pyridonen umlagern lassen. Es lag daher nahe, eine entsprechende Ringweiterung bei den den genannten Lactamen analogen Sultamen zu versuchen, also 3-Alkyliden-4-methoxy-isothiazol-1,1-dioxide in 1,2-Thiazin-1,1-dioxide überzuführen.

Als Ausgangssubstanzen standen einige von V. Lomitzky ¹⁹⁾ hergestellte 3-Alkyliden-4-hydroxy-isothiazol-1,1-dioxide zur Verfügung.



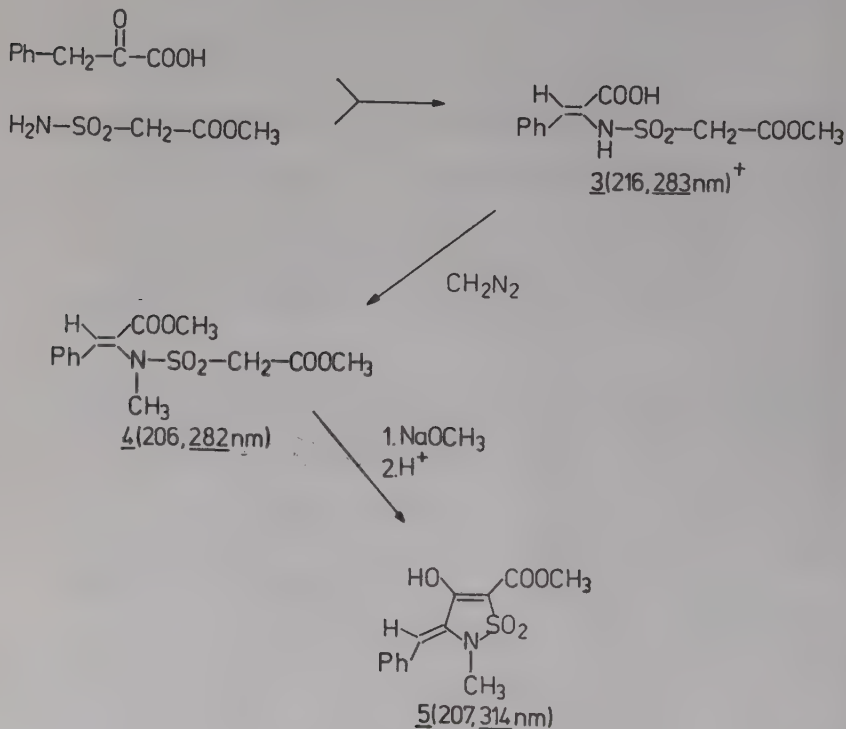
1



2

Wünschenswert als weitere Ausgangsverbindung war nur noch der 5-Carbonsäureester der 3-Benzylidenverbindung 2 ($R' = \text{CO}_2\text{CH}_3$). Zu dessen Herstellung geht man von dem durch Kondensation aus Sulfa-moylessigsäuremethylester und Phenylbrenztraubensäure am Wasser-abscheider gebildeten Sulfonyl-enamid 3 aus. Nach Veresterung mit Diazomethan zu 4 erhält man durch Dieckmann-Kondensation mit Na-

triummethylyat glatt das gewünschte Sultam 5. Wir nehmen an, daß die Sulfonyl-enamide 3 und 4 literaturanalog ²¹⁾ in der Z-Konfiguration vorliegen.



Auch das Sultam 5 dürfte in Analogie zu den von V. Lomitzky ¹⁹⁾ dargestellten Verbindungen in der Z-Konfiguration vorliegen. Es zeigt

⁺ Die den Formeln beigegefügteten Angaben von UV-Maxima beziehen sich auf methanolische Lösungen. Bei mehreren Maxima ist das Hauptmaximum unterstrichen.

eine rote Eisen(III)chlorid-Reaktion und sollte aufgrund der Möglichkeit zur Chelatisierung mit der benachbarten Estercarbonylgruppe weitgehend enolisiert vorliegen. Dies bestätigt sich im IR-Spektrum (Abb. 1) durch die zu kleinerer Wellenzahl verschobene Carbonylabsorption des Esters.

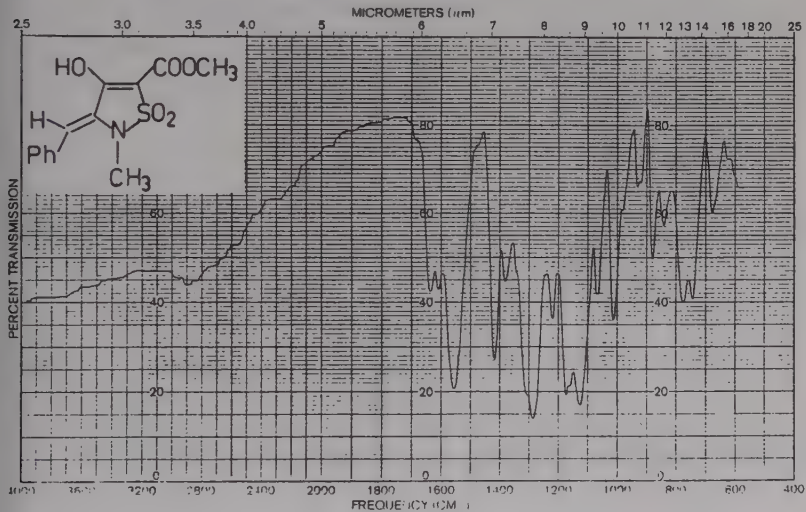


Abb. 1: IR-Spektrum von 5 in KBr

interessant bei der Synthese ist, daß die Cyclisierung von 4 mit Natriumhydrid in Dimethoxyethan nicht zum gleichen Reaktionsprodukt führt. Die erhaltene Verbindung besitzt dieselbe Summenformel wie die Ausgangsverbindung 4, unterscheidet sich aber von dieser und von Verbindung 5 deutlich in den spektralen Eigenschaften. So erkennt man im IR-Spektrum zwei Carbonylbanden bei 1750 cm^{-1} und 1720 cm^{-1} , jedoch keine C-C-Doppelbandsbande. Im UV-Spektrum

erscheint im Vergleich zu 4 und 5 das Maximum hypsochrom verschoben ($\lambda_{\max}=210$ nm). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 2) weist kein Signal für ein Vinylproton mehr auf, dafür erscheint ein kompliziertes Kopplungsmuster für 3 Protonen.

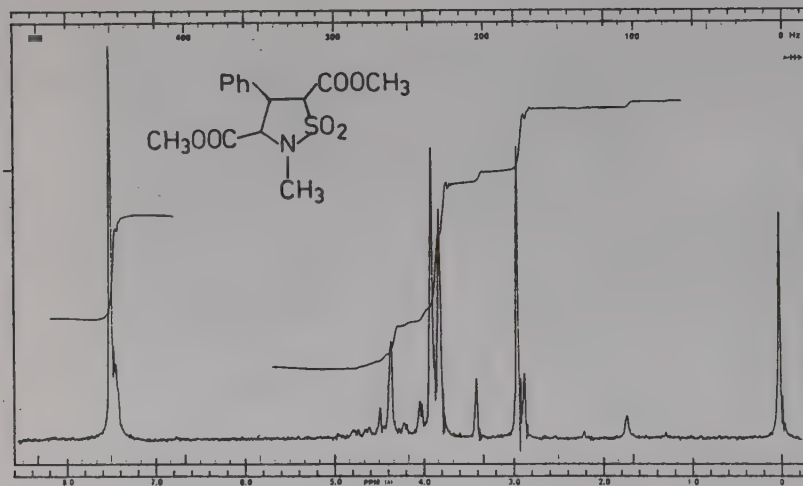
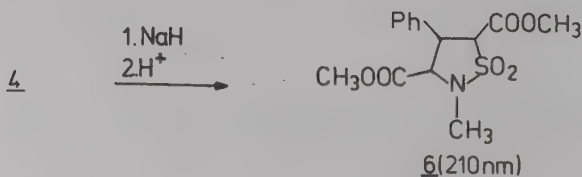


Abb. 2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 6 (CDCl_3)

Die aufgeführten Spektraldaten deuten darauf hin, daß eine intramolekulare Michael-Addition zum Isothiazolidin-Derivat 6 stattgefunden hat.



Der Enolether 7a - erhältlich durch Umsetzung von 5 mit etherischer Diazomethanlösung - reagiert mit N-Bromsuccinimid in wäßrigem Aceton zum Bromhydrin 8a, das den Integralen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 3) nach als Diastereomerengemisch im Verhältnis 1:1 vorliegt. Das Bromhydrin 8b läßt sich analog aus dem bekannten Enolether 7b ¹⁹⁾ herstellen, während 8c bereits synthetisiert wurde ¹⁹⁾.

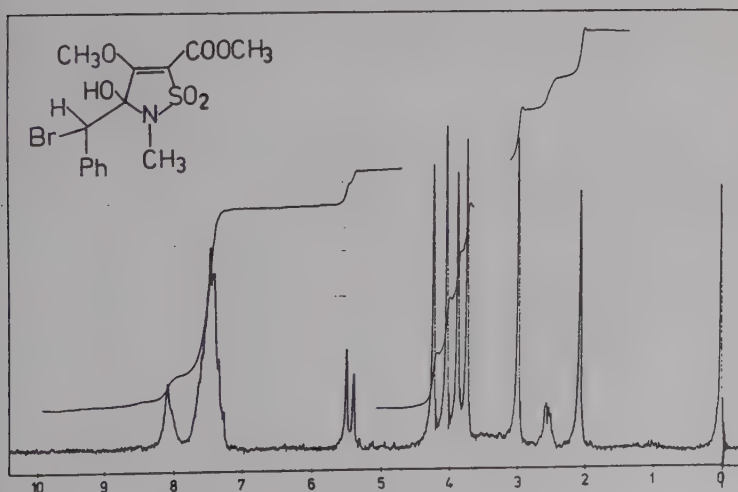
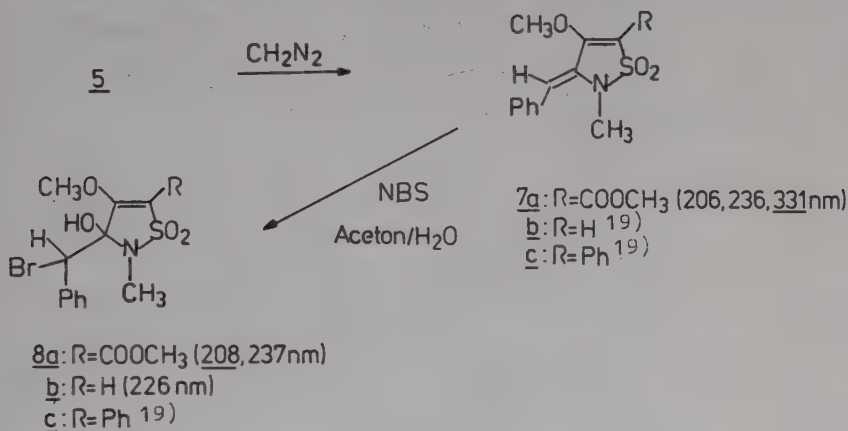
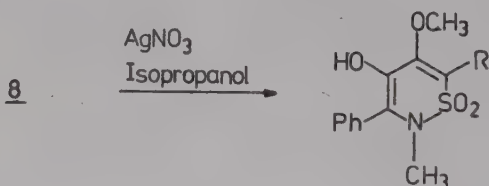


Abb. 3: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 8a (d_6 -DMSO)

Erhitzt man die Verbindungen 8 mit einem Überschuß Silbernitrat in Isopropanol, so erfolgt rasch Abscheidung von Silberbromid. Nach Aufarbeitung erhält man einheitliche Reaktionsprodukte, die eine grüne Eisen(III)chlorid-Reaktion zeigen. In ihren $^1\text{H-NMR}$ -Spektren treten keine Signale für ein Einzelproton auf, darüber hinaus erscheint das Signal der Methoxygruppe des Enolethers im Vergleich zu 8 hochfeldverschoben. Dies zusammen mit den Elementaranalysen zeigt, daß die erwartete Umlagerung zu den 4-Hydroxy-1,2-thiazin-1,1-dioxid-Derivaten 9 stattgefunden hat.

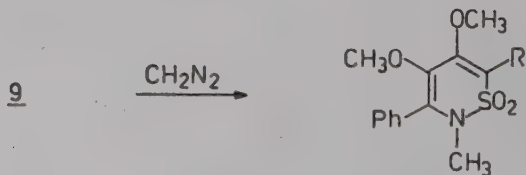


9a: R=COOCH₃ (206, 237, 350nm)

9b: R=H (226, 308nm)

9c: R=Ph ²²⁾

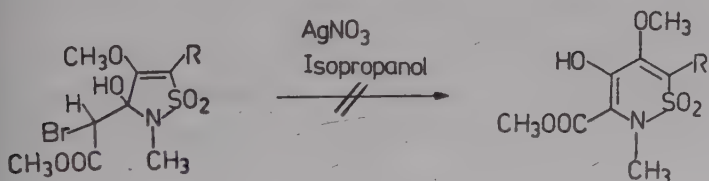
9 läßt sich, wie erwartet, mit etherischer Diazomethanlösung zum 4-Methoxyderivat 10 methylieren.



10a: R=COOCH₃ (206, 237, 345nm)

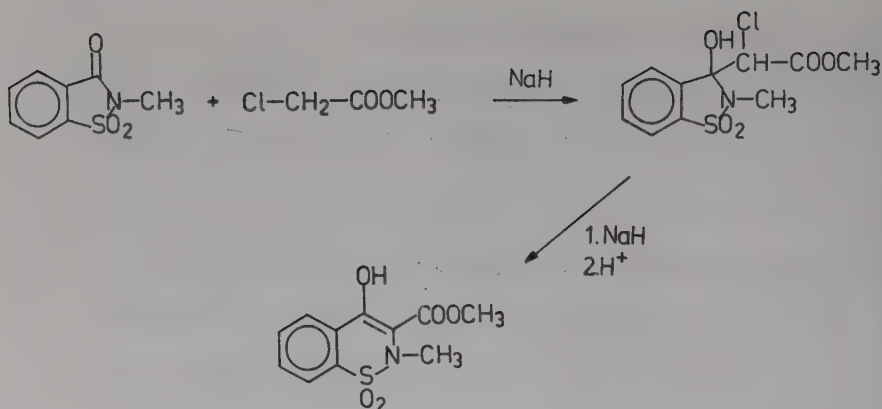
10b: R=Ph ²²⁾

amit ist gezeigt, daß sich N-methylierte 3-Benzylidene-
isothiazol-1,1-dioxide 2 wie die entsprechenden Tetraamtsäureether
nach Addition von unterbromiger Säure mit Silbernitrat ring-
eitem lassen. Die Frage war nun, ob sich auch 3-Alkoxy-
benzylidene-isothiazol-1,1-dioxide 1 umlagern
lassen, vor allem weil die entsprechenden Tetraamtsäurederivate
nicht zu Pyridonen umgesetzt werden konnten ²⁰⁾. Es war daher
nicht Überraschend, daß auch die Ringweiterung der bekannten
Formhydrine 11, 12 ¹⁹⁾ und 13 ²³⁾ mit Silbernitrat fehlschlug. So
konnte lediglich eine langsam verlaufende Zersetzung der Ausgangs-
substanzen beobachtet werden.

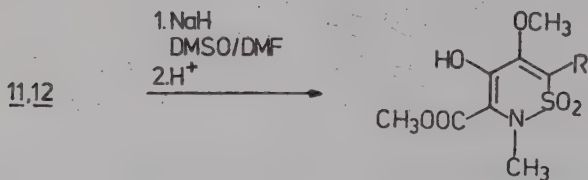


- 11 $\frac{R}{H}$
12 Ph
13 COOCH₃

hilfreich war in diesem Zusammenhang die Veröffentlichung ameri-
kanischer Autoren, die einen neuen Syntheseweg für 4-Hydroxy-benzo-
1,2-thiazin-1,1-dioxide vorstellten ²⁴⁾. Sie synthetisierten aus
Dimethylsaccharin und Chloressigsäuremethylester ein Chlorhydrin,
das mit Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid bzw. Dimethylformamid
in guten Ausbeuten zum Benzo-1,2-thiazin-Derivat reagierte.



Setzt man in Anlehnung an diese Methode die Bromhydrine 11-13 mit Natriumhydrid um, so erhält man aus 11 bzw. 12 die 1,2-Thiazin-1,1-dioxid-Derivate 14 bzw. 15, wobei die Umlagerung von 11 nur in Dimethylformamid gelingt. Lediglich bei 13 glückte die Ring-erweiterung nicht. Hier trat Zersetzung der Ausgangsverbindung auf.



Verb.	R	$\lambda_{\max}$ (nm)
<u>14</u>	H	286
<u>15</u>	Ph	208

14 zeigt eine rote Eisen(III)chlorid-Reaktion und liegt sowohl in fester Form, als auch in Dimethylsulfoxid gelöst vollständig enolisiert vor. So erscheint im IR-Spektrum die Estercarbonylbande aufgrund der Chelatisierung bei 1675 cm^{-1} und im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 4) ist das Enolproton als breites Signal bei $\delta=11,25\text{ ppm}$ zu erkennen.

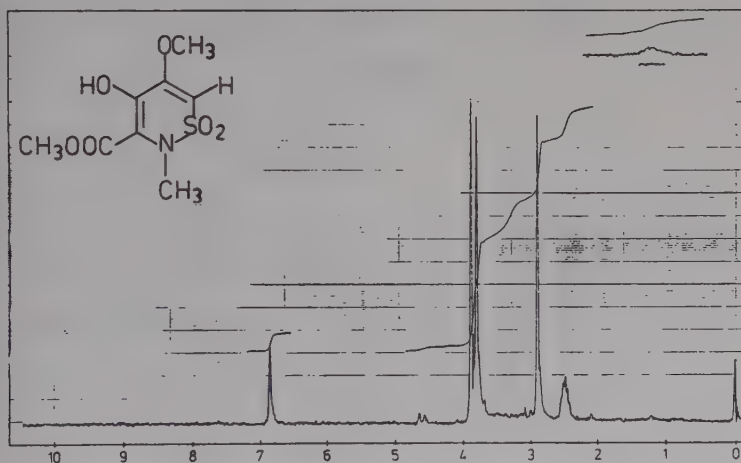
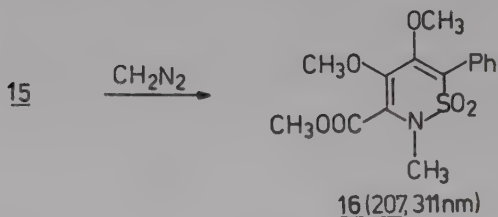


Abb. 4: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 14 ($\text{d}_6\text{-DMSO}$)

5 zeigt wie 14 eine positive Eisen(III)chlorid-Reaktion. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum fällt auf, daß alle Signale verdoppelt sind. Vermutlich liegt 15 in Dimethylsulfoxid als Keto-Enol-Tautomerengemisch vor und zwar den Integralen nach im Verhältnis 1:1. Offenbar tritt 5 auch in fester Form teilweise als Keton auf, wie aus dem IR-Spektrum ersichtlich ist: neben einer breiten OH-Bande zwischen 500 cm^{-1} und 2600 cm^{-1} erscheinen zwei Carbonylbanden bei 1740 cm^{-1}

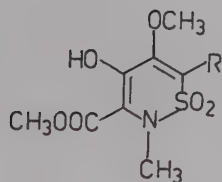
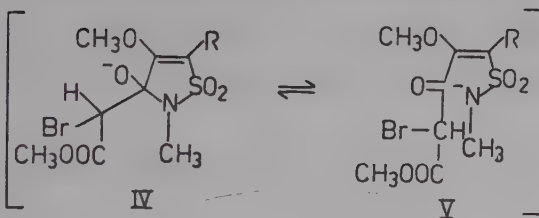
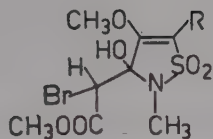
und 1660 cm^{-1} . Das Auftreten des Ketons ist Überraschend, zumal ein β -Dicarbonylsystem vorliegt. Es bleibt jedoch keine andere Interpretationsmöglichkeit, denn aus 15 und etherischer Diazomethanlösung erhält man ein einheitliches Produkt, das 4-Methoxyderivat 16



Da das 1,2-Thiazin-1,1-dioxid-Derivat 9b ebenfalls nach der oben beschriebenen Methode hergestellt werden konnte, scheint diese allgemein anwendbar zu sein, im Gegensatz zu der silberinduzierten Ringerweiterung. Bei letzterer handelt es sich um die literaturbekannte Halohydrinumlagerung, die einen Spezialfall der Pinakolonumlagerung darstellt ²⁵⁾. Der Reaktionsverlauf dürfte dem von d. Wiesend für die Umlagerung der γ -Benzylidentetramsäureether beschriebenen ²⁰⁾ gleichen.

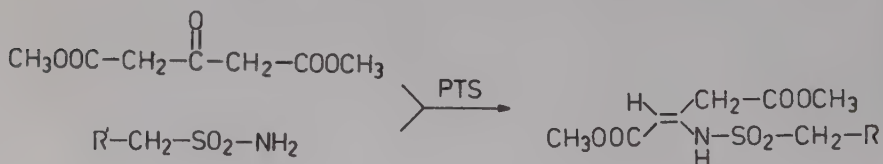
Die Ringerweiterung der Bromhydrine der 3-Alkoxy-carbonylmethylenisothiazol-1,1-dioxide verläuft andersartig. Hier dürfte in Analogie zu der literaturbekannten Methode ²⁴⁾ in Gegenwart von Natriumhydrid zunächst das Alkoxid IV entstehen, das im Gleichgewicht mit dem durch Ringöffnung entstandenen Anion des sekundären Sulfonamids V steht. Dabei spielt, wie die Autoren dieser Methode betonen, das Lösungsmittel eine entscheidende Rolle: nur in polaren, aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid liegt das Gleichgewicht auf der Seite von V, so

aß im weiteren Verlauf eine intramolekulare Substitution des Halogenatoms stattfinden kann.



2.1.2. 5-Hydroxy-2H-1,2-thiazin-1,1-dioxide durch Ringschluß geeigneter Sulfonyl-enamide

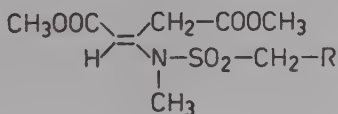
Zur Herstellung der oben genannten 3-Alkyliden-isothiazol-1,1-dioxide ging man von Sulfonyl-enamiden aus, die durch Kondensation von α -Ketocarbonsäuren und primären Methansulfonamiden erhalten werden. Es lag daher nahe, entsprechende Sulfonyl-enamide aus β -Ketocarbonsäureestern und primären Methansulfonamiden zu synthetisieren, deren Cyclisierung zu 1,2-Thiazin-1,1-dioxiden führen müßte. Dies gelang bisher nur im Falle des Acetondicarbonsäuredimethylesters. Nach mehrtägigem Erhitzen am Wasserabscheider in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure erhält man die zum Teil schlecht kristallisierenden Sulfonyl-enamide 17-19.



Verb.	R	λ_{max} (nm)
<u>17</u>	H	255
<u>18</u>	Ph	257
<u>19</u>	COOCH ₃	254

Diese lassen sich mit etherischer Diazomethanlösung bzw. mit Dimethylsulfat in Gegenwart von Natriumhydrid zu den Verbindungen

0-22 N-methylieren. In ihren $^1\text{H-NMR}$ -Spektren fällt im Vergleich zu den Sulfonyl-enamiden 17-19 die Tieffeldverschiebung des Signals der aus dem Acetondicarbonsäuredimethylester hervorgegangenen Methylenprotonen auf, die durchschnittlich 0,4 ppm beträgt. Diese Beobachtung könnte auf eine mit der N-Methylierung einhergehende Isomerisierung hindeuten. Die angesprochene Tieffeldverschiebung erscheint verständlich, wenn man für die N-methylierten Sulfonyl-enamide die E-Konfiguration annimmt. In diesem Falle sind die Methylenprotonen dem Anisotropieeffekt einer weiteren Estergruppe ausgesetzt. Die Z-Konfiguration der Sulfonyl-enamide 17-19 wird offenbar durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert, wie es auch von ähnlichen Verbindungen bekannt ist ²⁶⁾.



Verb.	R	λ_{max} (nm)
<u>20</u>	H	253
<u>21</u>	Ph	257
<u>22</u>	COOCH ₃	251

Setzt man 22 mit einem Äquivalent Natriummethylat in Methanol um, so erhält man in mäßiger Ausbeute von 55% ein Hauptprodukt 23, das eine orangefarbene Eisen(III)chlorid-Reaktion zeigt. Daneben läßt sich aus der Mutterlauge ein Nebenprodukt 24 in 15%iger Ausbeute isolieren, das mit Eisen(III)chlorid nur eine schwache Braunfärbung erkennen läßt. Die Elementaranalysen und Massenspektren beider

Verbindungen zeigen zum einen, daß Ringschluß stattgefunden hat, zum anderen, daß es sich um zwei Isomere handelt. Diese unterscheiden sich grundlegend in ihren spektralen Daten. So tritt im ^1H -NMR-Spektrum von 23 (Abb. 5) bei $\delta=5,80$ ppm das Signal eines Vinylprotons auf, das im ^1H -NMR-Spektrum von 24 (Abb. 6) fehlt. Dafür erscheint bei $\delta=4,27$ ppm ein zusätzliches Singulett für zwei Protonen, das bei Zugabe von D_2O nicht verschwindet.

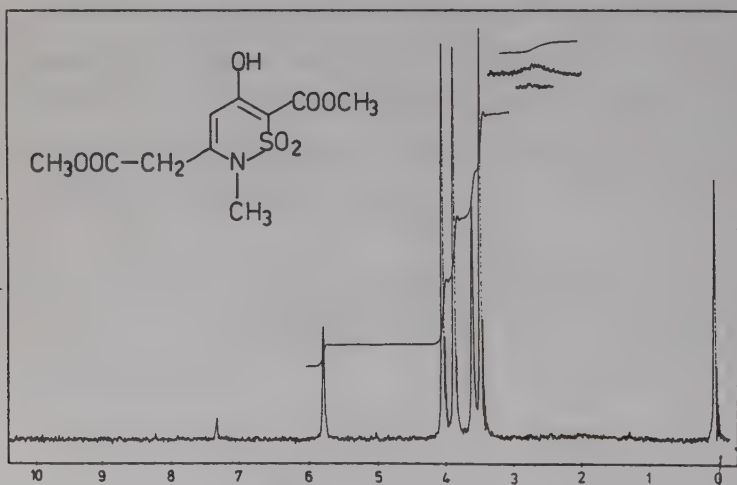


Abb. 5: ^1H -NMR-Spektrum von 23 (CDCl_3)

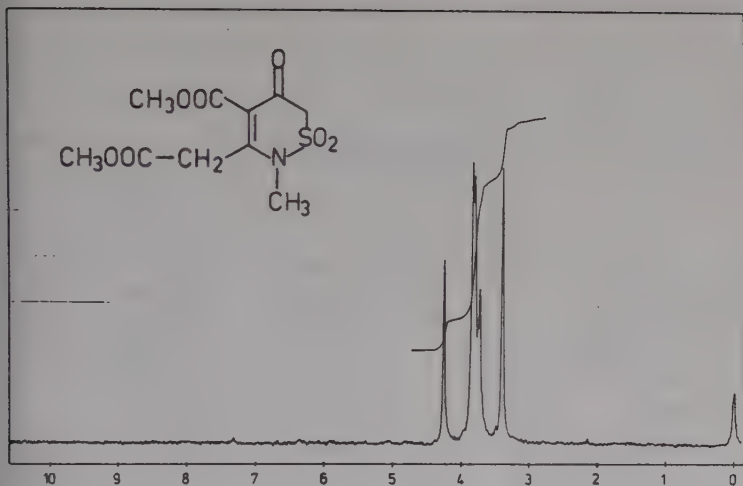
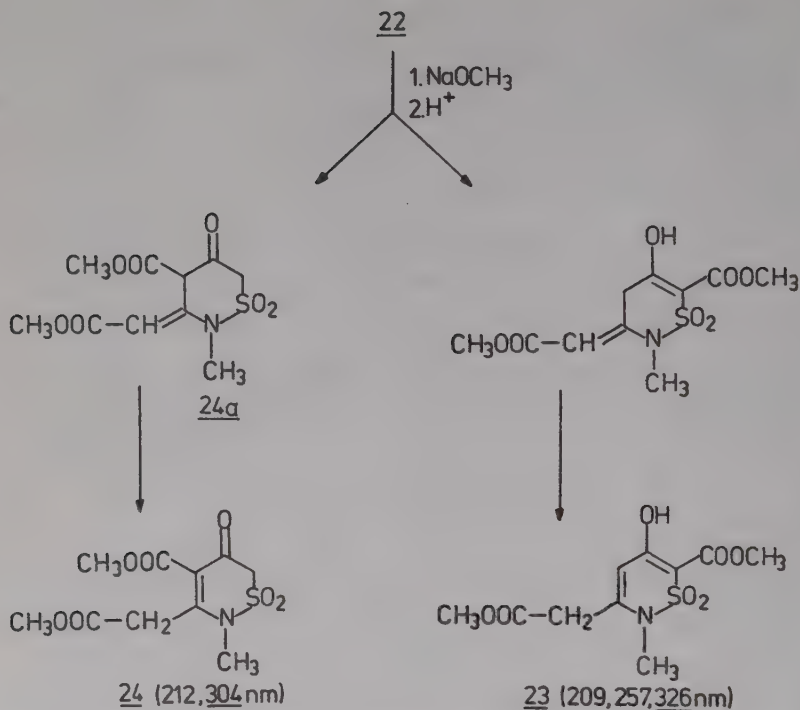


Abb. 6: ^1H -NMR-Spektrum von 24 (CDCl_3)

Im IR-Spektrum von 24 treten bei 1745 cm^{-1} und 1735 cm^{-1} zwei Carbonylbanden auf, während das IR-Spektrum von 23 nur eine langwellige Carbonylbande bei 1730 cm^{-1} zeigt. Man kann also davon ausgehen, daß 23 das gewünschte 5-Hydroxy-2H-1,2-thiazin-1,1-dioxid ist, während es sich bei 24 um den isomeren 4-Carbonsäureester eines 5-Oxo-2H-1,2-thiazin-1,1-dioxids handelt.

Interessant ist, daß man bei kürzerer Reaktionszeit aus der Mutterlauge ein weiteres Produkt erhält, das anscheinend leicht in 24 übergeht und daher nicht ganz rein zu erhalten war. Sein ^1H -NMR-Spektrum ähnelt dem von 24, lediglich anstelle des Signals einer Methylengruppe treten zwei Singulets mit der Intensität von 1H bei $\delta=6,40\text{ ppm}$ und $\delta=5,11\text{ ppm}$ auf. Das IR-Spektrum zeigt alle Carbonylbanden oberhalb von 1700 cm^{-1} . Die neue Verbindung ist

demnach das 3-Alkyliden-2H-1,2-thiazin-1,1-dioxid-Derivat 24a.



Die Isolierung von 24a deutet darauf hin, daß auch 23 über ein 3-Alkyliden-Derivat entsteht. Vermutlich aufgrund der Möglichkeit ein größeres konjugiertes System als 24 ausbilden zu können, verläuft die Verschiebung der Doppelbindung wesentlich rascher, so daß die analoge Vorstufe nicht isoliert werden kann.

Das Sulfonyl-enamid 19 reagiert mit zwei Äquivalenten Natrium-methylat in Methanol einheitlich zu einem schwerlöslichen Salz einer neuen Verbindung, die sich mit stark saurem Kationenaustauscher in sehr guter Ausbeute von 80,6 freisetzen läßt. Ihr

^1H -NMR-Spektrum (Abb.7) ähnelt dem von 23, mit der Ausnahme, daß das Signal des Vinylprotons bei Zugabe von D_2O überraschenderweise nicht mehr auftritt. Da das Reaktionsprodukt darüber hinaus eine orangefarbene Eisen(III)chlorid-Reaktion zeigt, muß es sich um 25 handeln.

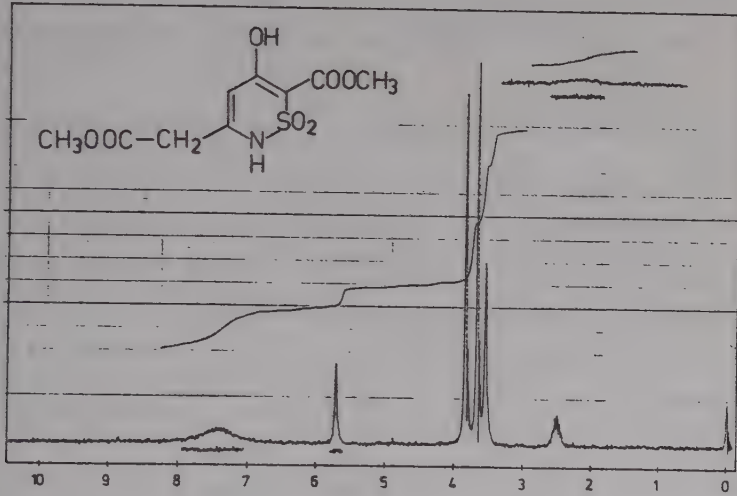
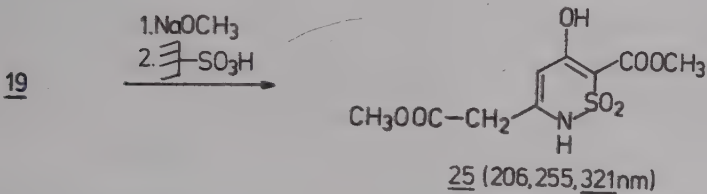


Abb. 7: ^1H -NMR-Spektrum von 25 ($\text{d}_6\text{-DMSO}$)



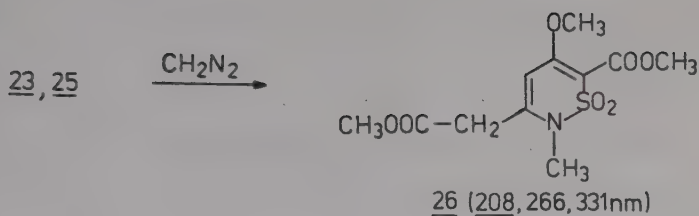
Offen bleibt noch die Frage nach der Ursache für den unterschiedlichen Verlauf der Cyclisierung von 19 und 22. Im Falle von 22 konkurrieren offenbar beide CH-aciden Methylengruppen bei der Salzbildung, so daß die Cyclisierung nicht einheitlich verläuft. Bei 19 könnte die Salzbildung am Sulfonamid-Stickstoff für die Entstehung eines einheitlichen Reaktionsproduktes verantwortlich sein.

23 und 25 dürften aufgrund der Möglichkeit zur Chelatisierung mit der benachbarten Estercarbonylgruppe vollständig enolisiert vorliegen. Ihre IR-Spektren zeigen dementsprechend eine breite OH-Absorption zwischen 3300 cm^{-1} und 2800 cm^{-1} und eine zu kleinerer Wellenzahl (1650 cm^{-1}) verschobene Carbonylbande. Da die Bande des exocyclischen Esters von 25 bei 1730 cm^{-1} erscheint, kann eine mögliche Wasserstoffbrückenbindung mit dem benachbarten NH-Proton ausgeschlossen werden.

Die enolische OH-Gruppe von 23 und 25 zeigt eine bemerkenswerte Acidität. So ergab die potentiometrische Halbtitration in wäßrigem Dioxan (Dioxan/Wasser 2:1) einen pK_s -Wert von 3,4. Die Ursache hierfür dürfte vor allem in der vinylogenen Sulfonsäurestruktur zu suchen sein. Demgegenüber besitzt die Sulfonamidgruppe von 25, obwohl sie formal in Konjugation mit dem Ester in 6-Stellung steht und somit den Charakter eines vinylogenen Imids haben könnte, mit einem pK_s -Wert von 10,8 eine relativ geringe Acidität.

23 und 25 lassen sich mit etherischer Diazomethanlösung erwartungsgemäß zur permethylierten Verbindung 26 umsetzen. Später konnte noch eine Methode zur selektiven N-Methylierung von 25 gefunden werden (s. S. 42), während eine selektive O-Methylierung nicht ge-

ang.



Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 26 (Abb. 8) erscheint das Signal der N-Methylgruppe bei $\delta=3,50$ ppm, also bei relativ tiefem Feld, das der Methoxygruppe in 5-Stellung unterhalb von 4,00 ppm. Das Vinylproton ist wie bei 23 nicht gegen Deuterium austauschbar.

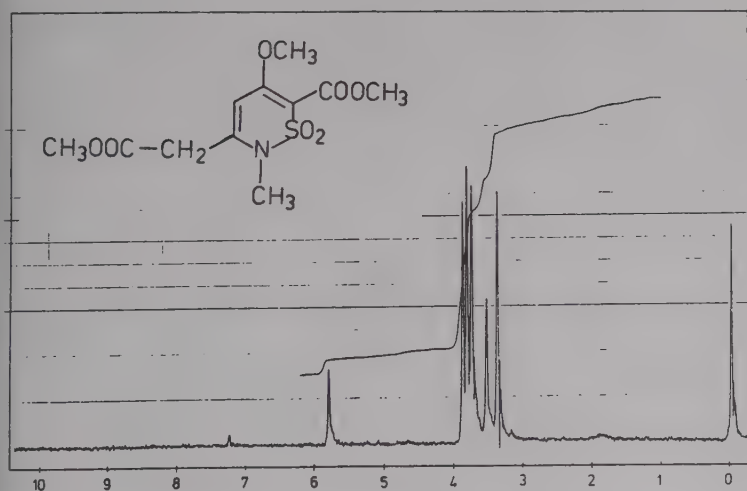


Abb. 8: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 26 (CDCl_3)

2.2. Reaktionen

Im Hinblick auf das Ziel der Arbeit beschränkten wir uns bei der Untersuchung der chemischen Eigenschaften der synthetisierten 2H-1,2-Thiazin-1,1-dioxide auf die gut zugänglichen Verbindungen 23, 25 und 26.

2.2.1. Reaktivität der Ester und des Enolethers

Im Zusammenhang mit der Synthese der Zielverbindungen war es wichtig die Reaktivität der Ester und des Enolethers von 23, 25 und 26 kennenzulernen. Aufschluß hierüber gaben Hydrolyseversuche mit den genannten Verbindungen.

Erhitzt man 25 in verdünnter Schwefelsäure, so erhält man eine neue Verbindung, die analysenrein anfällt. In ihrem ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 9) erscheint nur noch das Signal einer Estermethylgruppe. Verschwunden ist die Absorption der Methylengruppe bei $\delta=3,57$ ppm, dafür tritt bei $\delta=2,10$ ppm ein neues Signal mit der Intensität von 3H auf. Erhalten ist der schon bei 25 beobachtete Deuteriumaustausch des Vinylprotons.

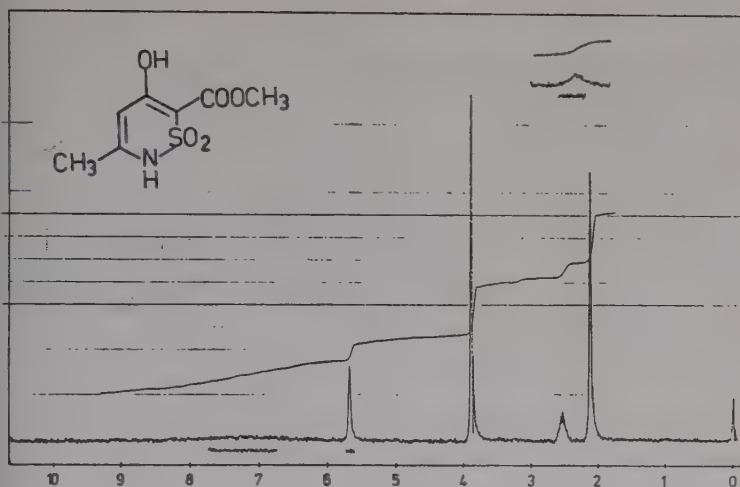


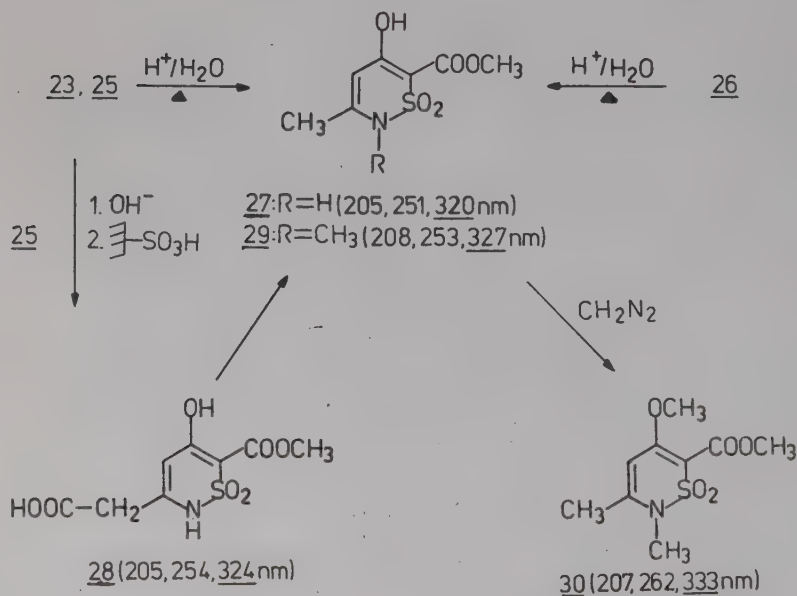
Abb. 9: ^1H -NMR-Spektrum von 27 (d_6 -DMSO)

ffensichtlich handelt es sich bei dem Hydrolyseprodukt um das -Methyl-2H-1,2-thiazin-1,1-dioxid-Derivat 27, das durch Hydrolyse des Esters in der Seitenkette und nachfolgender Decarboxylierung der Carbonsäure entstanden ist. Dies wird durch das IR-Spektrum bestätigt: hier fehlt die langwellige Estercarbonylbande. Die leichte Decarboxylierung der intermediären Carbonsäure kann mit der Struktur als vinyloge β -Ketosäure oder Malonsäurehalbester in Verbindung gebracht werden. Unerwartet hydrolysebeständig ist dagegen der Ester in 6-Stellung. Auch durch mehrstündiges Erhitzen in konzentrierter Salzsäure gelang seine Spaltung nicht. In dieser Hinsicht verhalten sich die 2H-1,2-Thiazin-1,1-dioxide völlig andersartig, als die von B. Wiesend dargestellten 2-1H-Pyridone, bei denen die sauer katalysierte Hydrolyse der analogen Ester ohne

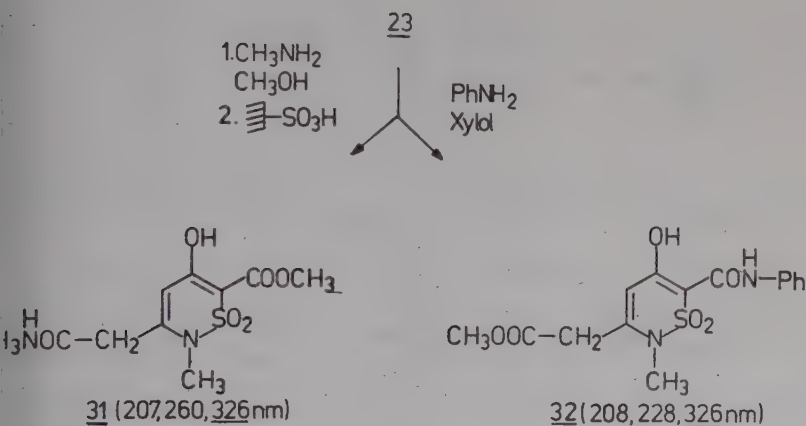
Schwierigkeiten erreicht werden konnte ²⁰⁾.

Der Ester in 6-Stellung erweist sich auch gegenüber Alkali als stabil. Die alkalische Hydrolyse von 25 führt zur Carbonsäure 28, die beim Schmelzen spontan zu 27 decarboxyliert.

Durch Erhitzen in verdünnten Mineralsäuren läßt sich die permethylierte Verbindung 26 in das N-methylierte Derivat von 27 überführen. Die 5-Methoxygruppe verhält sich also wie der Enolether eines β -Ketoesters. Dieselbe Verbindung 29 ist auch durch saure Hydrolyse von 23 darstellbar. 27 und 29 lassen sich mit etherischer Diazomethanlösung zur permethylierten Verbindung 30 umsetzen.



genartig ist das Verhalten von 23 gegenüber Aminen. Bei der Umsetzung mit Methylamin in siedendem Methanol erhält man entsprechend den oben geschilderten Reaktivitäten der Ester nach Anfügen des Amid 31. Verwendet man anstelle von Methylamin Anilin und führt die Reaktion in siedendem Xylol durch, reagiert 23 zum Amid 32.



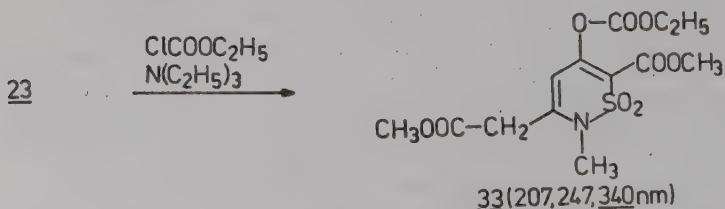
Die Strukturen der beiden Amide ergeben sich vor allem aus den IR-Spektren. Während bei 32 die langwellige Carbonylbande unverändert auftritt, ist sie bei 31 nicht mehr vorhanden. Die bei 32 im Bereich von 2400 cm^{-1} zu beobachtenden intensiven Banden in Verbindung mit der noch weiter zu niedrigerer Wellenzahl (1620 cm^{-1}) verschobenen kurzwelligen Carbonylbande könnten als Hinweis auf eine starke Wasserstoffbrücke angesehen werden. Auf diese deutet auch die im Vergleich zu 23 auftretende Farbvertiefung der Eisen(III)chlorid-Reaktion von Orange nach Tiefrot hin.

Die Ursache für das geschilderte unterschiedliche Reaktionsverhalten könnte möglicherweise in der mit Methylamin stattfindenden Enolatbildung von 23 zu suchen sein. Diese könnte den nucleophilen Angriff des Amins am benachbarten Ester behindern. Bei Anilin als beträchtlich schwächere Base tritt diese Behinderung in den Hintergrund. Ein Hinweis dafür ist, daß 32 ohne Ansäuern erhalten wird.

Versuche, die 5-ständige Methoxygruppe von 26 gegen Stickstoff-Nucleophile auszutauschen, scheiterten.

2.2.2. Acylierung

Mit Chlorameisensäureethylester, nicht aber mit Acetyl- oder Benzoylchlorid, reagiert 23 in Gegenwart von Triethylamin in Dimethoxyethan bei Raumtemperatur zu einer neuen Verbindung, die keine Eisen(III)chlorid-Reaktion zeigt. Das in Abb. 10 wiedergegebene ^1H -NMR-Spektrum zeigt, daß es sich demnach um das O-Acylderivat 33 handeln muß. In Übereinstimmung damit ist im IR-Spektrum die kurzwellige Carbonylbande des Esters in 6-Stellung aufgrund der aufgehobenen Chelatisierung nach 1720 cm^{-1} verschoben.



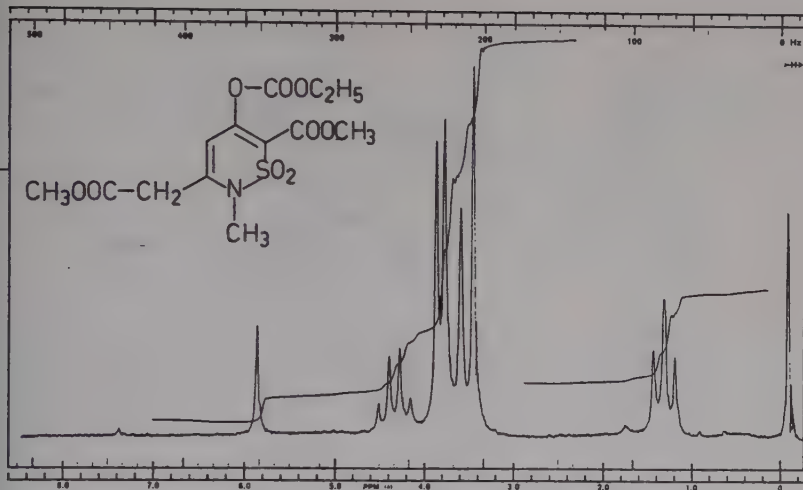
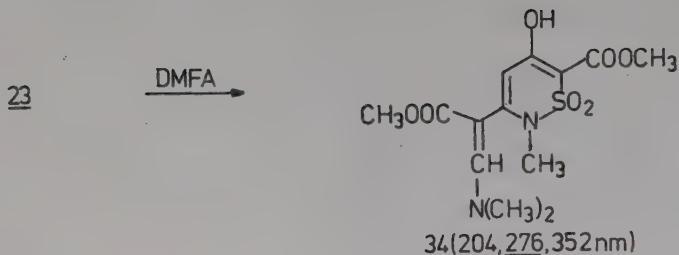


Abb. 10: ¹H-NMR-Spektrum von 33 (CDCl₃)

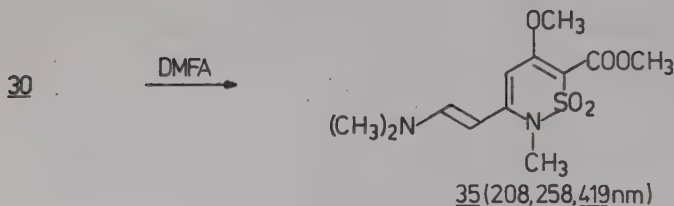
Durch den Einsatz von zwei Äquivalenten Chlorameisensäureethyl-
 ester konnte keine zusätzliche Reaktion in 4-Stellung erreicht wer-
 den. Aufgrund der vinylogon Anhydridstruktur ist 33 durch Mineral-
 säuren leicht wieder in die Ausgangsverbindung 23 überzuführen.

2.2.3. Reaktivität der Methylengruppe

Wie erwartet, setzt sich 23 als vinyloger Malonester mit Dimethyl-
 formamiddimethylacetal zur Aminomethylenverbindung 34 um.

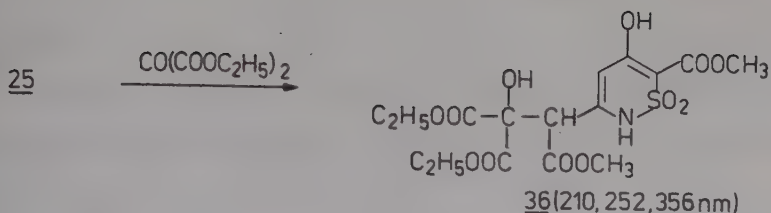


Auch in 30 ist die Methylgruppe noch ausreichend reaktiv, so daß mit Dimethylformamiddimethylacetal Kondensation zur gelbgefärbten Aminomethylenverbindung 35 eintritt.

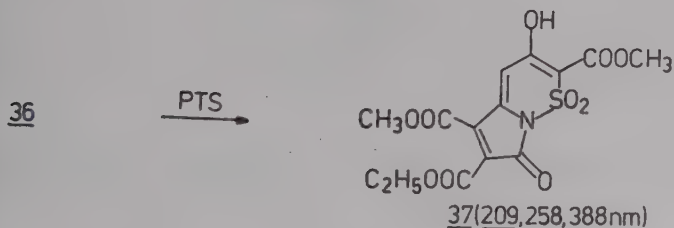


Hingegen gelangen weder bei 30 noch bei 23 Umsetzungen mit Aldehyden im Sinne einer Knoevenagel-Kondensation.

Interessant erschien uns vor allem im Hinblick auf weitere Umsetzungsmöglichkeiten die Kondensation von 25 mit Mesoxalsäureethylester. 25 reagiert bereits ohne Base in siedendem Benzol zum Addukt 36.



36 sollte sich als tertiärer Alkohol leicht dehydratisieren lassen. Erhitzt man 36 in Benzol am Wasserabscheider in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure, so beobachtet man eine allmähliche Gelbfärbung der Reaktionslösung. Nach vollständiger Umsetzung läßt sich eine gelbgefärbte Verbindung isolieren. Ihr $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum läßt erkennen, daß über die Wasserabspaltung hinaus Weiterreaktion stattgefunden haben muß. Da gegenüber 36 außer dem Signal des Methinprotons auch die Signale einer Esterethylgruppe fehlen, muß bei der Reaktion über die Dehydratisierung hinaus Ringschluß zum Pyrrolothiazin-derivat 37 eingetreten sein. Massenspektrum und Analysendaten bestätigten dies.

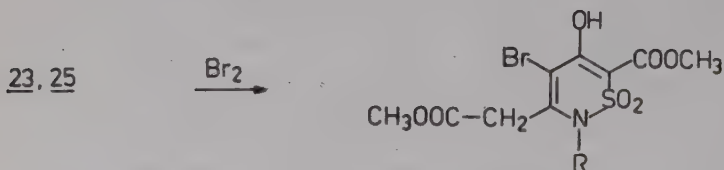


2.2.4. Reaktionen in 4-Stellung - Synthese von 5-Hydroxy-4H-1,2-thiazin-1,1-dioxid-Derivaten

Im Hinblick auf das Ziel der Arbeit erschien uns die Reaktivität der 4-Stellung von besonderer Bedeutung. So war geplant, die Enamin-Teilstruktur von 23 und 25 zur Einführung eines Substituenten zu nutzen, der selbst oder nach geeigneter Umwandlung zum Ringschluß mit dem Ester in der Seitenkette in der Lage sein sollte.

2.2.4.1. Bromierung

23 und 25 reagieren mit elementarem Brom rasch zu den Substitutionsprodukten 38 und 39:



Verb.	R	λ_{max} (nm)
<u>38</u>	H	324
<u>39</u>	CH ₃	332

Versuche, das Bromatom gegen Stickstoff-Nucleophile auszutauschen, gelangen nicht.

2.2.4.2. Nitrosierung

Während bei der Bromierung 23 und 25 gleiche Reaktivität aufweisen, tritt bei der Nitrosierung ein signifikanter Reaktivitätsunterschied auf. 25 reagiert mit Natriumnitrit/Salzsäure unter Eiskühlung umgehend in hervorragender Ausbeute (80%) zu einem gelb-gefärbten Produkt, während 23 unverändert bleibt.

Das Nitrosierungsprodukt erweist sich als extrem polar und hochschmelzend. Es zeigt eine braune Eisen(III)chlorid-Reaktion.

Überraschenderweise fehlt im IR-Spektrum die NH-Bande. Beide Ester-carbonylbanden erscheinen oberhalb von 1700 cm^{-1} . Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 11) fehlt erwartungsgemäß das Signal des Vinylprotons, dafür tritt bei $\delta=3,68\text{ ppm}$ das Signal eines Einzelprotons auf, das mit dem der Estermethylgruppen zusammenfällt und nur anhand der Integration erkannt werden kann. Es ist gegen Deuterium austauschbar. Darüber hinaus erscheint bei $\delta=20,15\text{ ppm}$ ein weiteres Signal eines Einzelprotons, das ebenfalls bei Zugabe von D_2O verschwindet.

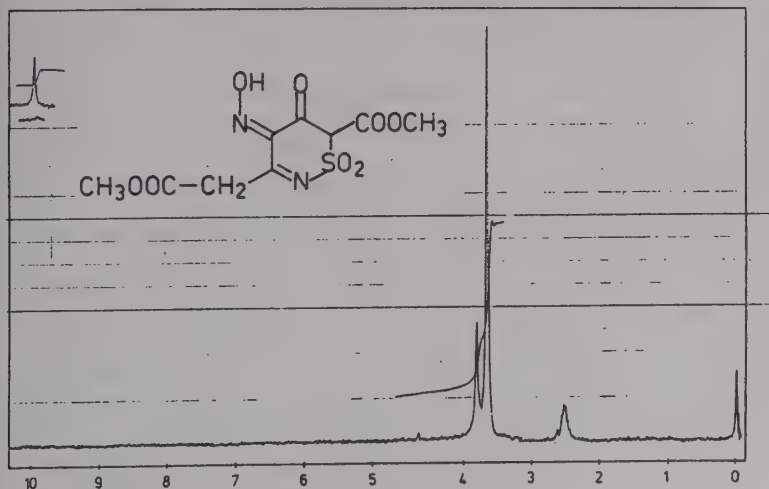
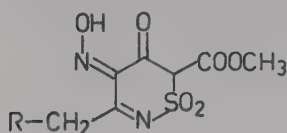


Abb. 11: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 40 ($\text{d}_5\text{-DMSO}$)

Aufgrund der Spektren muß man das Nitrosierungsprodukt als α -Diketonmonoxim 40 formulieren. Gestützt wird diese Vorstellung durch die im IR-Spektrum zu beobachtende Verschiebung der Carbonylbande des Esters in 6-Stellung zu größerer Wellenzahl und die extreme Lage des Oximprotons im ^1H -NMR-Spektrum, die auf eine die Enolisierung aufhebende Wasserstoffbrücke zwischen der Ketogruppe in 5-Stellung und dem Oximproton hindeuten.

Wie 25 reagiert auch 27 mit Natriumnitrit/Salzsäure zu einem Produkt mit derselben Spektralcharakteristik. Es dürfte sich somit um das Analoge 41 handeln.



Verb.	R	λ_{max} (nm)
<u>40</u>	COOCH_3	265
<u>41</u>	H	262

Um die Strukturen von 40 und 41 abzusichern, wurde nach einer für Oxime typischen Reaktion gesucht. Hierbei bot sich die Beckmann-Umlagerung an. Setzt man 41 mit konzentrierter Schwefelsäure um, erhält man nach entsprechender Aufarbeitung ein farbloses Reaktionsprodukt, das, wie erwartet, ein Isomeres ist. Sein IR-Spektrum (Abb. 12) zeigt eine deutliche NH-Bande bei 3250 cm^{-1} , eine

breite OH-Absorption zwischen 3200 cm^{-1} und 2500 cm^{-1} und eine Verschiebung der Estercarbonylbande zu niedrigerer Wellenzahl (1650 cm^{-1}).

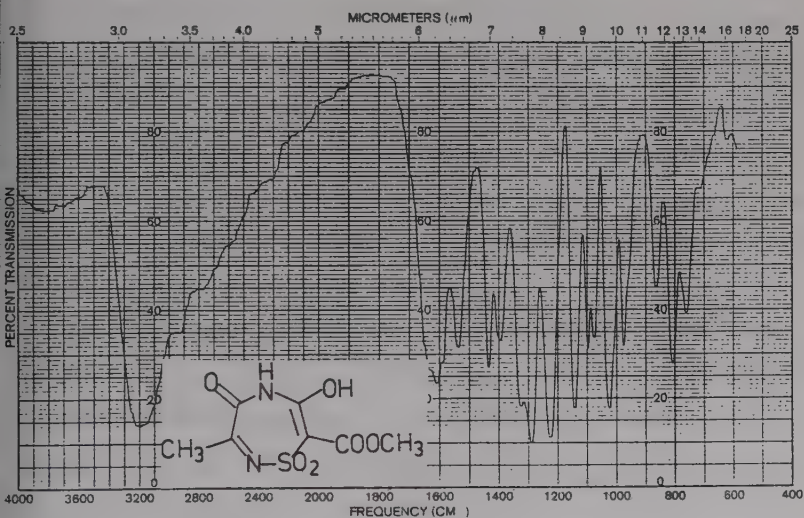
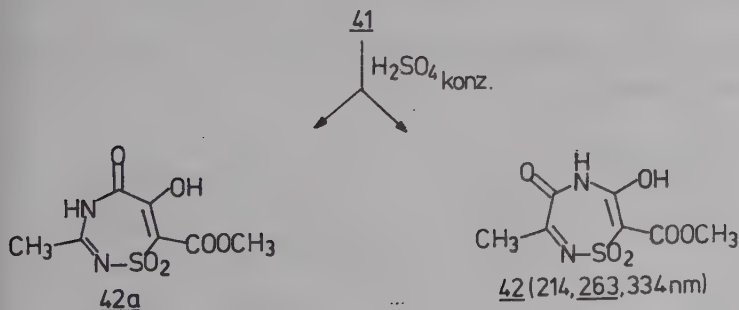


Abb. 12: IR-Spektrum von 42 in KBr

fenbar handelt es sich bei dem Reaktionsprodukt um eines der isomeren Thiadiazepine 42/42a.



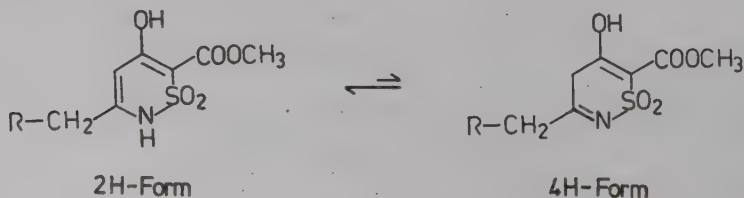
Weder IR- noch ^1H -NMR-Spektrum, in dem lediglich ein breites, bei Zugabe von D_2O nicht mehr auftretendes Signal bei $\delta=8,15$ ppm anstelle des Oximprotonensignals erscheint, ließen einen Schluß auf die tatsächliche Struktur zu.

Der Literatur zur Beckmann-Umlagerung läßt sich nur entnehmen, daß in der Regel der zur OH-Gruppe des Oxims trans-ständige Rest wandert ²⁷⁾, was für 42a sprechen würde.

Versuche, durch Fixierung der aciden Stellen des Umlagerungsproduktes mit Diazomethan die Struktur auf chemischem Wege aufzuklären scheiterten, da kein einheitliches Produkt isoliert werden konnte.

Zieht man zur Strukturaufklärung das UV-Spektrum der neuen Verbindung heran, zeigt sich, daß die Lage der Maxima im Vergleich zu 41 nahezu unverändert ist. Offenbar besitzen die Verbindungen ähnliche Chromophore. Man kann daher davon ausgehen, daß das Umlagerungsprodukt die Struktur 42 besitzt. Gestützt wird die getroffene Strukturzuordnung dadurch, daß die UV-Maxima der später synthetisierten Verbindung 44 (s. S. 38), die gleichartige Chromophore aufweist, mit denen von 42 annähernd übereinstimmen.

Der geschilderte Verlauf der Nitrosierung zeigt, daß zum einen der Enamincharakter in 23 trotz Bromierbarkeit schwach ausgeprägt zu sein scheint, zum anderen die weit höhere Reaktivität der NH-Analogen offenbar auf einem Tautomerengleichgewicht zwischen der 2H- und 4H-Form beruht.



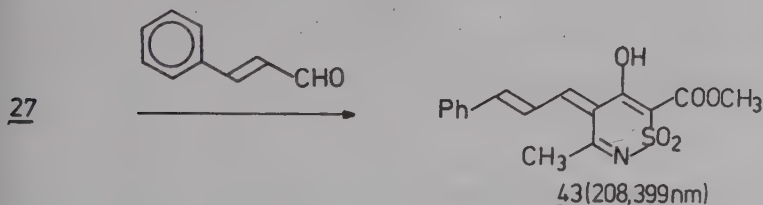
Die bisher nicht zu erklärende Beobachtung, daß ausschließlich bei den nicht N-methylierten 1,2-Thiazin-1,1-dioxid-Derivaten das Vinylproton gegen Deuterium austauschbar ist, erscheint nun verständlich.

Die 4H-Form der 1,2-Thiazin-1,1-dioxid-Derivate stellt ein cyclisches Sulfonylimin dar. Von Sulfonyliminen sind vor allem acyclische Vertreter bekannt, die durch Kondensation von primären Sulfonylaminiden mit Acetalen erhalten werden ²⁸⁾.

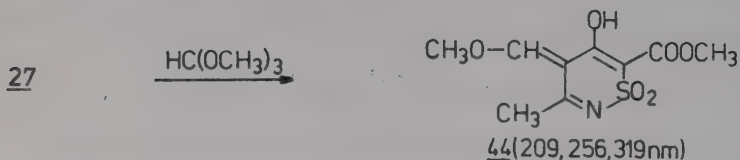
Da die cyclische Methylengruppe der 4H-Form eine gewisse CH-Aktivität zu besitzen scheint, sollten neben den Oximen 40 und 41 weitere Derivate darstellbar sein.

2.4.3. Umsetzungen mit Carbonylverbindungen

Die gewonnenen Erkenntnisse ermunterten zu Versuchen, 27 mit Aldehyden zu kondensieren. Dies ließ sich jedoch nur mit Zimtaldehyd realisieren. Man erhält in Eisessig als Lösungsmittel in Gegenwart von Ammoniumacetat das orangefarbene 4-Cinnamyliden-Derivat 43.



Von reaktiveren Carbonylverbindungen, beispielsweise Orthoestern, wurde eine glatt verlaufende Kondensation erwartet. Durch Erhitzen von 27 in Orthoameisensäuretrimethylester erhielten wir nach Auswertung der spektralen Daten tatsächlich in einer Ausbeute von etwa 50% die 4-Methoxymethylenverbindung 44.



Wie das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 44 (Abb. 13), das aus Löslichkeitsgründen in Trifluoressigsäure aufgenommen werden mußte, zeigt, liegt 44 sterisch rein vor, wobei es vorerst nicht möglich war, eine Konfigurationszuordnung zu treffen.

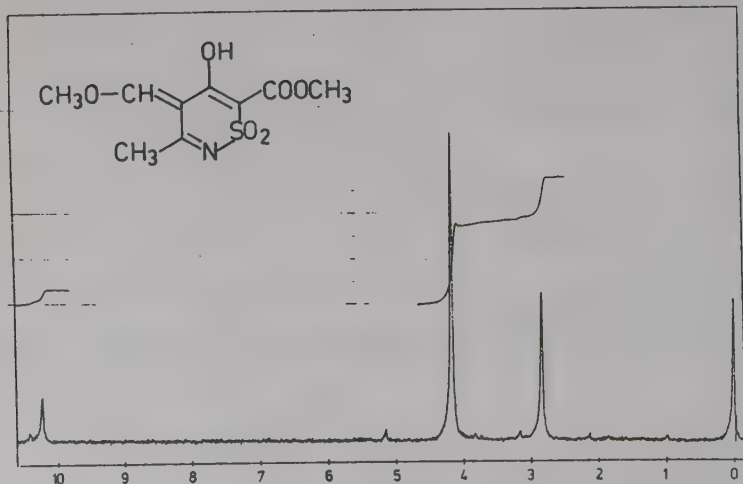
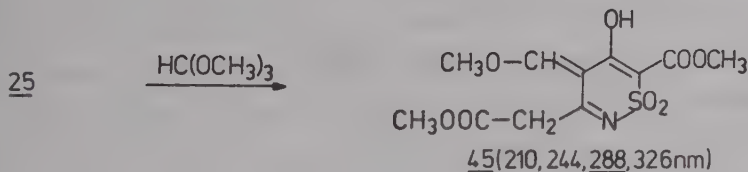


Abb. 13: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 44 (CF_3COOH)

neben konnte nicht unbedingt davon ausgegangen werden, daß das Kondensationsprodukt selbst sterisch einheitlich vorliegt, da in Trifluoressigsäure durchaus mit einer Isomerisierung zu einem einheitlichen Produkt gerechnet werden muß. Das Signal des Vinylprotons erscheint bei $\delta=10,10$ ppm, also bei relativ tiefem Feld. Dies stimmt jedoch mit Literaturangaben ²⁹⁾ überein, wenn man gleichzeitig die Effekte der benachbarten Substituenten berücksichtigt.

Bei der analogen Umsetzung von 25 darf die Reaktionstemperatur 100°C nicht übersteigen, da andernfalls unter Orangefärbung des Reaktionsansatzes zahlreiche Produkte entstehen, so aber die gewünschte Methoxymethylenverbindung 45 allmählich ausfällt. Die Ausbeute beträgt 45%. Die beim Erhitzen unter Rückfluß auftretenden Nebenprodukte könnten auf Kondensationsreaktionen der exocyclischen Methylengruppe mit dem überschüssigen Reagens zurückzuführen sein, da diese bei der Synthese von 44 nicht zu beobachten sind.



Das ^1H -NMR-Spektrum von 45 (Abb. 14) weist alle erwarteten Signale auf, einige jedoch verdoppelt.

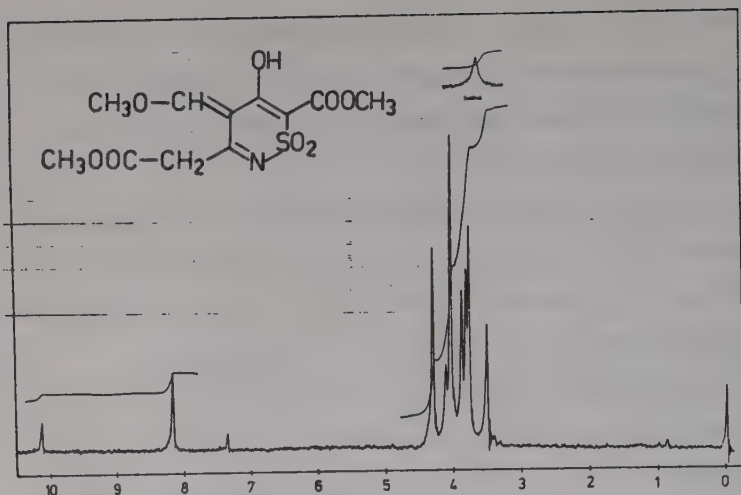


Abb. 14: ^1H -NMR-Spektrum von 45 (CDCl_3)

Offensichtlich erhält man bei der Synthese von 45 ein Gemisch der E/Z-Isomeren, wobei ein Isomeres - erkennbar an den Integralverhältnissen im ^1H -NMR-Spektrum - mengenmäßig überwiegt. Beim Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von 44 und 45 fällt der signifikante Unterschied in der Lage der Vinylprotonensignale von 44 und dem bei der Darstellung von 45 bevorzugt gebildeten Isomeren auf, der sicherlich nicht allein auf den Einfluß verschiedener Lösungsmittel zurückgeführt werden kann. Vermutlich liegen die genannten Verbindungen in unterschiedlicher Konfiguration vor. Das in geringerer Menge entstandene Isomere von 45 dürfte aufgrund der ähnlichen Lage seines Vinylprotonensignals gleiche Konfiguration wie 44 besitzen.

Die stärkere Entschirmung des Vinylprotons von 44 könnte als Hin-

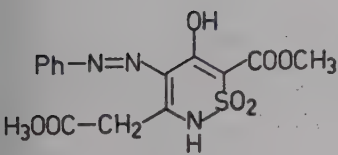
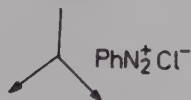
weis auf seine E-Konfiguration angesehen werden. Denn in diesem Falle würde sich das Vinylproton im Anisotropiebereich des benachbarten, am Chelatring beteiligten O-Atoms befinden, was sicherlich mit einer Tieffeldverschiebung gegenüber dem Z-Isomeren verbunden wäre. Einen derartigen Effekt beobachtete M. Husslein auch bei 1,2-Dithiolen mit analoger Struktur ³⁰⁾.

Consequenterweise müßte dann das bei der Synthese von 45 hauptsächlich gebildete Isomere Z-Konfiguration besitzen, die aufgrund der Raumbeanspruchung der gesättigten Seitenkette auch bevorzugt sein könnte.

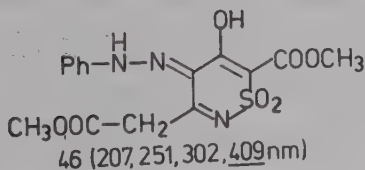
2.2.4.4. Umsetzung mit Phenyldiazoniumchlorid

Man tropft man zu einer wässrigen Suspension von 25 unter Eiskühlung eine Lösung von Phenyldiazoniumchlorid, beginnt sich alsbald eine intensiv gelbgefärbte Substanz abzuscheiden. Nach den bisher gewonnenen Erkenntnissen über die Reaktivität der 4-Stellung sind zwei isomere Verbindungen 46/46a als Reaktionsprodukte denkbar, die mit Hilfe der Spektren kaum zu unterscheiden sind.

25



46a



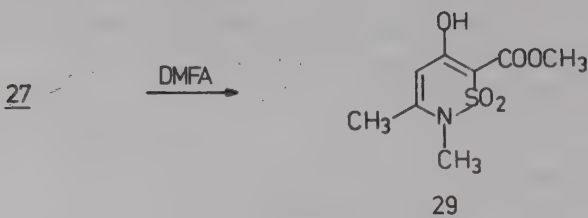
46 (207, 251, 302, 409nm)

Da die N-Methyl-Verbindung 23 jedoch nicht mit Phenyldiazonium-chlorid reagierte, wurde angenommen, daß sich die 4H-Form von 25 als CH-acide Verbindung im Sinne der Japp-Klingemann-Reaktion ³¹⁾ zum Hydrazon 46 umgesetzt hat.

2.2.5. N-Alkylierungen

Der erfolgreiche Verlauf der Kondensation von 25 und 27 mit Ortho-ameisensäuretrimethylester führte zu Versuchen mit anderen reaktiven Carbonylverbindungen.

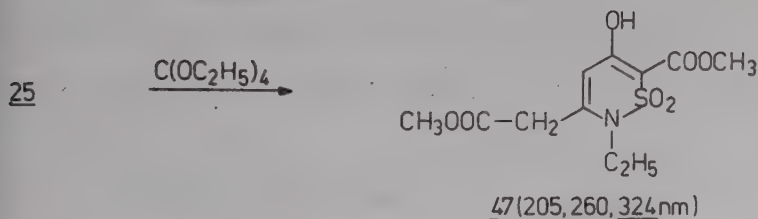
Nach kurzem Erhitzen von 27 mit einem Äquivalent Dimethylformamid-dimethylacetal in Dimethoxyethan konnte man eine neue Verbindung isolieren. Überraschenderweise offenbarten jedoch die Spektren, daß es sich nicht um die erwartete 4-Aminomethylenverbindung handelt, sondern vielmehr um die bereits auf einem anderen Weg (s. S. 26) erhaltene Verbindung 29.



Offenbar lassen sich 2H-1,2-Thiazin-1,1-dioxide mit Dimethylformamiddimethylacetal N-methylieren. Die Methode scheint jedoch nicht allgemein anwendbar zu sein, da die analoge Umsetzung von N-Methylbenzolsulfonamid nicht gelang. Im Grunde sind die alkylierenden

Eigenschaften von Dimethylformamidacetalen schon lange bekannt. berichtet H. Vorbrüggen 1963 erstmals über die Veresterung von Carbonsäuren mit Dimethylformamiddiethylacetal³²⁾, und die N-Methylierung von Heterocyclen, wie Imidazolen und Purinen mit diesem Reagens wurde in jüngster Vergangenheit beschrieben^{33, 34)}. Auch die Reaktionsmechanismen wurden weitgehend geklärt^{34, 35)}.

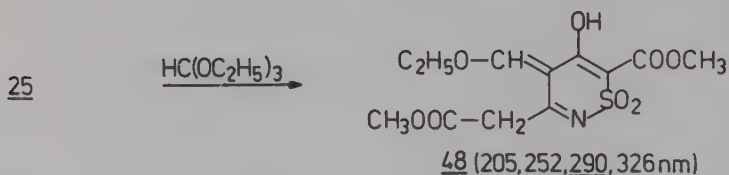
Interessant erschien nun, wie 25 und 27 mit äquivalenten Mengen anderer reaktiver Carbonylverbindungen, beispielsweise mit Orthokohlensäureestern, reagieren würden. Mit Orthokohlensäuretetramethylester trat ebenfalls N-Methylierung zu 3 und 29 ein. Die Umsetzung von 25 mit Orthokohlensäuretetramethylester führt zum N-Ethyl-Derivat 47.



Die Reaktion mit Orthokohlensäureestern besticht durch kurze Reaktionszeit und hohe Ausbeute. Auch mit überschüssigem Reagens erhält man ausschließlich die N-Alkylierungsprodukte. Dies dürfte für die Umsetzungen mit Dimethylformamiddimethylacetal nicht zutreffen. Hier zeigen die Synthesen von 34 und 35, daß über die N-Methylierung hinaus Kondensation an der exocyclischen Methylene-

bzw. Methylgruppe stattfindet.

Es stellte sich nun die Frage, ob bei der Umsetzung von 25 bzw. 27 mit Orthoameisensäuretrimethylester neben der Kondensation in 4-Stellung auch N-Methylierung eintritt. Aufgrund der nur mäßigen Ausbeuten der Kondensationsprodukte 44 und 45 war dies fast anzunehmen. Setzt man 25 bzw. 27 mit äquivalenten Mengen Orthoameisensäuretrimethylester um, tritt in der Tat N-Methylierung ein. Diese stellt also die Konkurrenzreaktion zur Kondensation in 4-Stellung dar. Versuche, mit Orthoameisensäuretriethylester eine N-Ethylierung zu erreichen, schlugen fehl. Wir nahmen daher an, daß beim Erhitzen von 25 in Orthoameisensäuretriethylester die Ethoxymethylenverbindung in einer wesentlich besseren Ausbeute anfallen würde, als die Methoxymethylenverbindung 45. Dies bestätigte sich. Aber nicht nur die Ausbeute an der Ethoxymethylenverbindung 48 lag um 30% höher, sondern auch die Reaktionszeit war bedeutend kürzer.

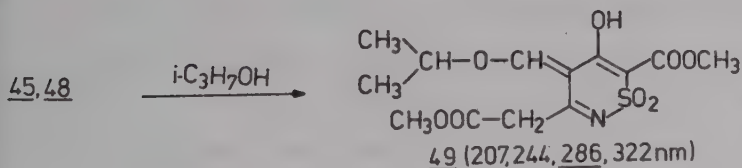


Ein Blick in die Literatur zeigt, daß Alkylierungen mit Orthoameisensäure- und Orthokohlensäureestern nicht unbekannt sind, wenn auch N-Alkylierungen von Sulfonamiden mit diesen Reagentien noch nicht beschrieben wurden. So wird verschiedentlich über die mit

nnen durchgeführten Synthesen von Phenolethern und Carbonsäureestern berichtet^{36, 37)}. Um so mehr erstaunt es daher, daß bei allen von uns durchgeführten N-Alkylierungen nie eine O-Alkylierung beobachtet werden konnte. Vermutlich ist dies auf die Chelatierung des Enols zurückzuführen.

Eigenschaften der 5-Hydroxy-4H-1,2-thiazin-1,1-dioxide 45 und 48 interessierte uns vor allem das Verhalten der Methoxy- bzw. methoxymethylengruppe und der C=N-Doppelbindung gegenüber Nucleophilen. Von ersteren erwarteten wir aufgrund der vinylogenen Esterstruktur leichte Austauschbarkeit des Alkoxyrestes, von letzterer Additionsreaktionen.

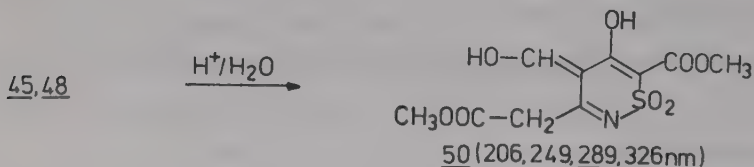
Überraschend schnell erfolgt die Substitution der Alkoxyreste von 45 und 48 durch andere Alkoxyreste. Durch kurzes Erhitzen in Isopropanol erhält man annähernd quantitativ die Isopropoxymethylenverbindung 49.



2) liegt anhand des ¹H-NMR-Spektrums ebenfalls als Gemisch der E/Z-Isomeren vor, wobei vermutlich wegen der größeren Raumbeanspruchung des Isopropoxyrestes der Anteil des E-Isomeren im Ver-

gleich zu 45 und 48 noch geringer ausfällt.

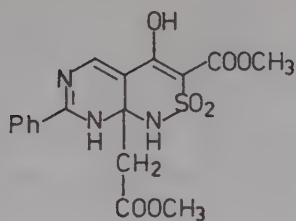
Die hohe Reaktivität der Alkoxymethylengruppe zeigt sich auch bei Hydrolyseversuchen. Bereits durch Erhitzen in feuchtem Methanol werden 45 und 48 in die 4-unsubstituierte Verbindung 25 übergeführt. Offensichtlich ist die primär entstehende Hydroxymethylenverbindung thermisch nicht stabil. Sie läßt sich jedoch isolieren, wenn man die Hydrolyse bei Raumtemperatur mit verdünnten Mineralsäuren durchführt. Es fällt dabei 50 analysenrein an.



Daß die Hydroxymethylenverbindung vorliegt und nicht der tautomere Aldehyd geht aus dem IR-Spektrum hervor: es tritt weder eine NH-Valenzschwingung noch eine zusätzliche Carbonylbande auf, während zwischen 3100 cm^{-1} und 2400 cm^{-1} eine intensive Absorption zu beobachten ist. Aber auch das UV-Spektrum von 50 entspricht der Hydroxymethylen-Struktur: man findet das Maximum wie bei den Ausgangsverbindungen bei etwa 290 nm.

Bei der Überprüfung der Additionsfähigkeit der C-N-Doppelbindung von 45 und 48 (44 ist aufgrund der extrem schlechten Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln ungeeignet) trat die Schwierigkeit auf, daß sowohl die Alkoxymethylengruppe als auch der Ester in der Seitenkette leicht mit Nucleophilen reagieren. Jedoch

llte sich mit geeigneten bifunktionellen Nucleophilen eine ge-
 oppelte Substitution/Addition an die C-N-Bindung erreichen lassen.
 erwarteten wir bei der Umsetzung von 45 mit Benzamidin die
 ldung eines bicyclischen Amins VI:



VI

etzt man 45 mit Benzamidinhydrochlorid in Gegenwart von Triethyl-
 in in Methanol um, so erhält man ohne Ansäuern ein gut kristalli-
 erendes Produkt. Schon die fehlende Eisen(III)chlorid-Reaktion
 igt, daß die Umsetzung anders als erwartet verlaufen ist. Im
 -NMR-Spektrum (Abb. 15) fällt im Vergleich zu 45 die starke
 effeldverschiebung der Signale des Vinylprotons und der Methylen-
 otonen auf.

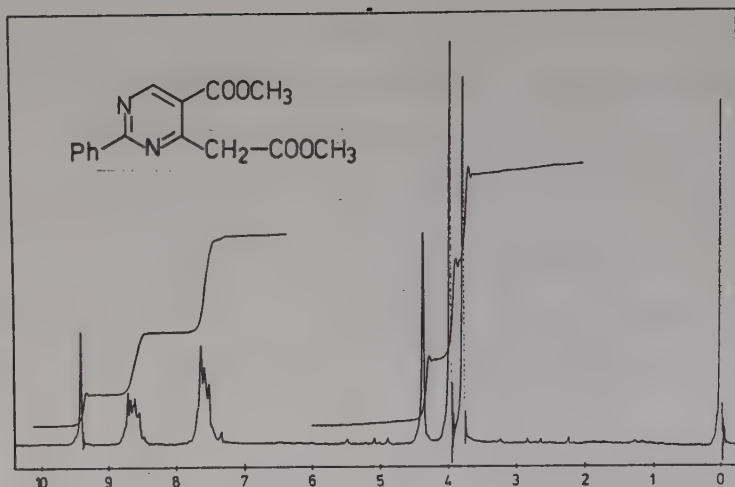
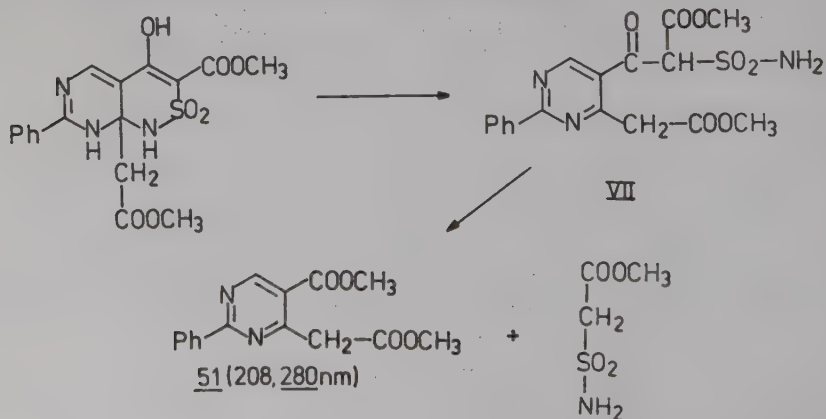


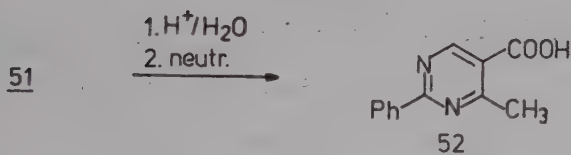
Abb. 15: ^1H -NMR-Spektrum von 51 (CDCl_3)

Die Verbindung hat laut Massenspektrum ein Molekulargewicht von 286 und laut Elementaranalyse keinen Schwefel mehr. Nimmt man an, daß das erwartete bicyclische Aminoal VI nur Zwischenprodukt ist, so ist denkbar, daß unter Öffnung des 1,2-Thiazinrings Aromatisierung zum Pyrimidinderivat VII stattfindet. Nachfolgende Säurespaltung würde dann zum Pyrimidin 51 führen.



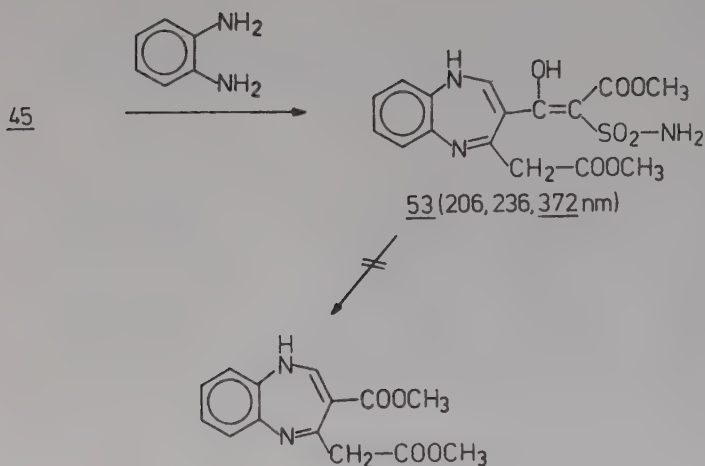
Die Analysendaten stehen mit dieser Vorstellung im Einklang. Auch die oben angesprochene Tieffeldverschiebung der Signale des Vinylprotons und der Methylenprotonen wird nun durch den Anisotropieeffekt des entstandenen cyclisch konjugierten π -Elektronensystems verständlich.

Der Strukturbeweis von 51 läßt sich durch Überführung in ein literaturbekanntes Derivat führen. Erhitzt man 51 in verdünnter Schwefelsäure und neutralisiert, so erhält man eine Verbindung, die in ihren spektralen Daten und im Schmelzpunkt mit der bereits beschriebenen ³⁸⁾ Pyrimidincarbonsäure 52 identisch ist.



In der Folge ließen wir 45 in Methanol mit o-Phenyldiamin als weiterem bifunktionellem Nucleophil reagieren und erwarteten einen der Umsetzung mit Benzamidin analogen Reaktionsverlauf. Die Analysenwerte des gelben, in Methanol schwerlöslichen Reaktionsproduktes zeigen indes, daß die Verbindung noch Schwefel enthält. Wie bei 51 tritt jedoch im ¹H-NMR-Spektrum die Tieffeldverschiebung der Signale des Vinylprotons und der Methylenprotonen auf, so daß das Benzo-1,5-1H-diazepin-Derivat 53 vor-

liegen muß.



Daß die geschilderte Reaktion auf der Stufe von 53 stehenbleibt, dürfte durch die milderen Reaktionsbedingungen, hauptsächlich aber durch die Schwerlöslichkeit von 53 bedingt sein.

4. Bicyclen

4.1. Bicyclen aus zwei Heterocyclen

Aufgrund der hohen Reaktivität der Alkoxymethylenverbindungen 45 und 48 sollten sich diese unter Beteiligung der Alkoxymethylen-Gruppe und des Esters in der Seitenkette zur Darstellung von Bicyclen eignen.

Erhitzt man in dieser Absicht 48 in einer methanolischen Methylaminlösung, fällt alsbald ein farbloses Salz aus, aus dem sich mit stark saurem Kationenaustauscher eine neue, in Methanol unlösliche Verbindung freisetzen läßt. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Umsetzungsproduktes (Abb. 16) fehlen die Signale einer Estermethylgruppe und der Ethoxylgruppe, die N-Methylgruppe erscheint als Singulett bei $\delta=3,60$ ppm. Dies zeigt, daß nach der Substitution der Ethoxylgruppe bereits Ringschluß eingetreten ist.

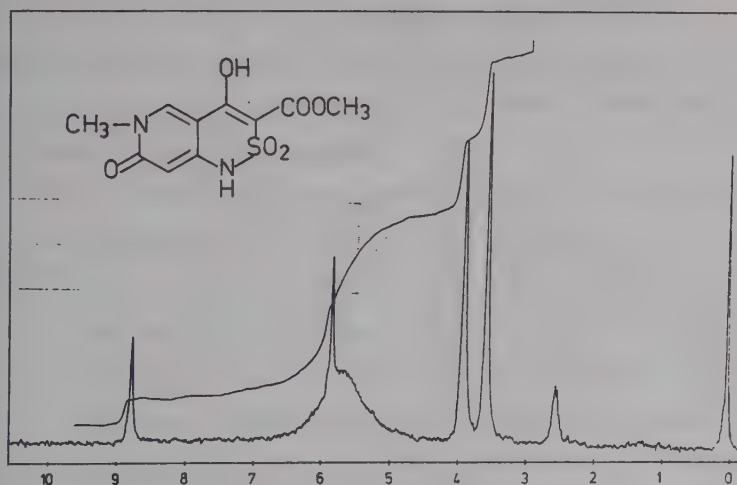
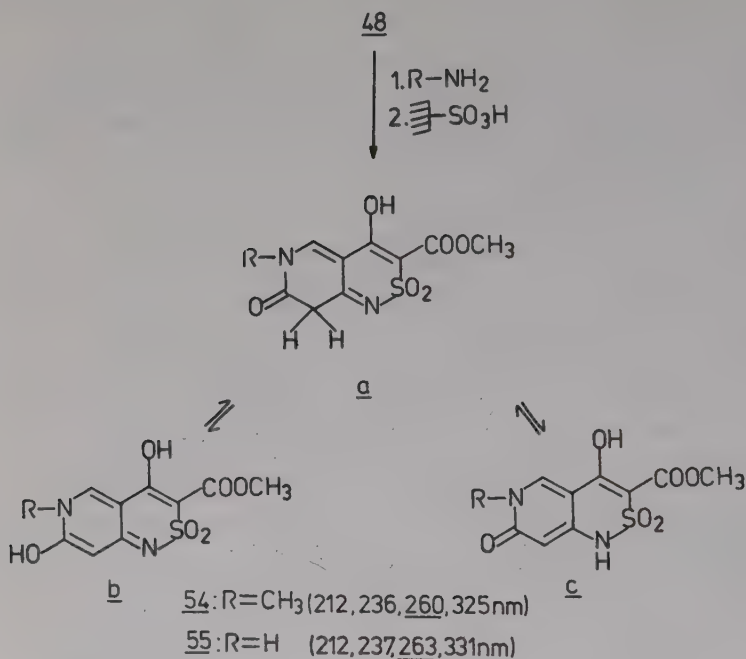


Abb. 16: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 54 (d_6 - DMSO)

Es liegt demnach 54 vor. Die Spektren weisen auf Tautomerie hin.



Im ¹H-NMR-Spektrum sind die Signale der Methylgruppen und der Vinylprotonen scharf, so daß es sich überwiegend um eines der Tautomeren 54a-c handeln dürfte. Es tritt kein Signal für Methylprotonen auf, stattdessen aber das Signal eines neuen Vinylprotons bei $\delta=5,85$ ppm, das gegen Deuterium austauschbar ist. Dies schließt 54a aus. Die Tieffeldverschiebung des Signals der N-Methylgruppe wird durch den Anisotropieeffekt einer benachbarten Carbonylgruppe verständlich, so daß in Dimethylsulfoxid offenbar 54c vorliegt. Gestützt wird diese Vorstellung dadurch, daß bei den später synthetisierten Verbindungen 56 (s. S. 54) und 63 (s. S. 59) das Signal dieser N-Methylgruppe ähnlich tieffeldver-

choben erscheint. Die Erklärung für den D_2O -Austausch des Vinylprotons in 8-Stellung liegt anhand der in diesem Zusammenhang über die 5-Hydroxy-1,2-thiazin-1,1-dioxide gewonnenen Erkenntnisse auf der Hand. So dürfte ein Gleichgewicht zwischen 54c und 54a bestehen, das dem 1H -NMR-Spektrum nach weitgehend auf der Seite von 54c liegt.

Anders scheinen die Verhältnisse in der festen Substanz zu liegen. Im IR-Spektrum tritt eine intensive Bande zwischen 3200 cm^{-1} und 2400 cm^{-1} auf und fehlt die NH-Valenzschwingung. Demnach könnte es sich um das Tautomere 54b handeln.

Das UV-Spektrum von 54 zeigt ein langwelliges Maximum bei 331 nm, das bei der nachfolgend hergestellten Verbindung 56 nicht erscheint. Da die bekannten Verbindungen 42, 44 und 45 ebenfalls dieses langwellige Maximum besitzen, könnte in Methanol zumindest teilweise das Tautomere 54b vorliegen, das einen gleichartigen Chromophor aufweist.

Deselben spektralen Eigenschaften wie 54 besitzt 55, das Umsetzungsprodukt von 48 mit Ammoniak, das demnach auch in Lösung als Pyridinothiazin 55c vorliegt.

von Interesse war die Umsetzung von 54 bzw. 55 mit Diazomethan. Aus beiden Verbindungen erhält man ein identisches und einheitliches Produkt. Wie sein 1H -NMR-Spektrum (Abb. 17) zeigt, treten bei $\delta=3,33\text{ ppm}$ und $\delta=4,08\text{ ppm}$ zwei neue Signale mit der Intensität von jeweils 3H auf, so daß O- und N-Methylierung eingetreten ist. Da die N-Methylgruppe am Pyridonring festliegt, muß das Methylierungsprodukt die Struktur 56 besitzen, in der sozu-

sagen die Tautomeren 54/55c fixiert sind.

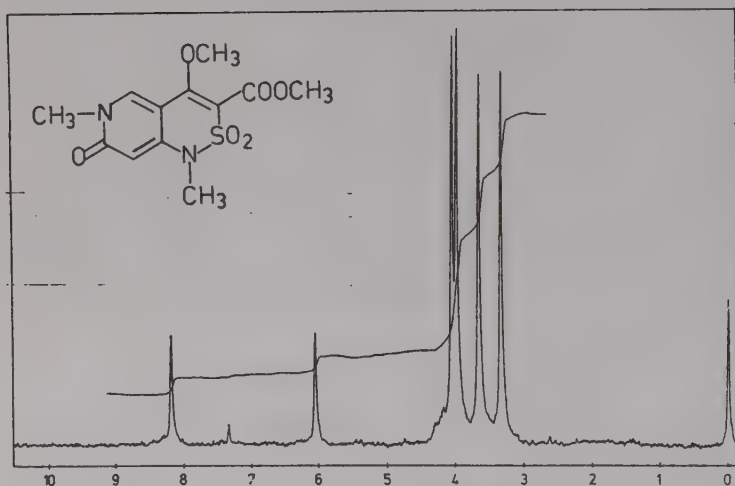
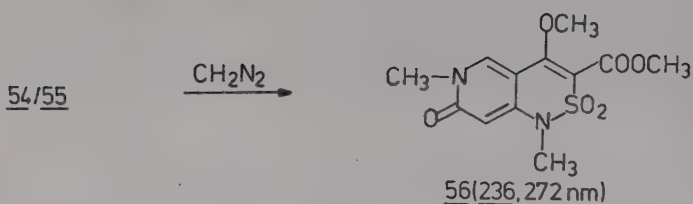
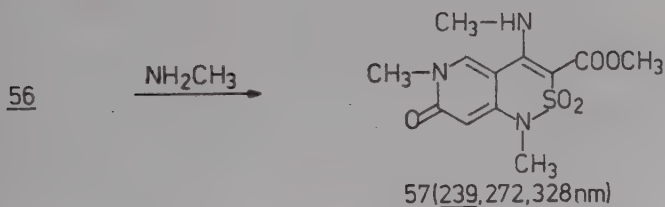


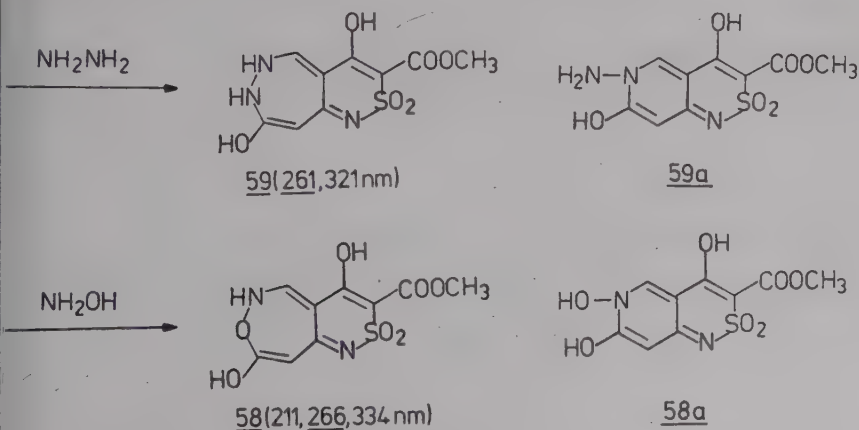
Abb. 17: ^1H -NMR-Spektrum von 56 (CDCl_3)

Interessant ist, daß 56 mit Methylamin rasch unter Substitution der ringständigen Methoxylgruppe zum vinylogenen Amid 57 reagiert. Dies steht im Gegensatz zu den in dieser Hinsicht mit den monocyclischen 5-Methoxy-4H-1,2-thiazin-1,1-dioxiden gemachten Erfahrungen (s. S. 28). Im IR-Spektrum von 57 erscheint die Ester-

carbonylbande im Vergleich zu 56 zu kleinerer Wellenzahl (1670 cm^{-1}) verschoben, während die NH-Valenzschwingung relativ breit bei 3400 cm^{-1} auftritt. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, daß zwischen dem NH-Proton und dem Ester Wasserstoffbrückenbindung vorliegt.

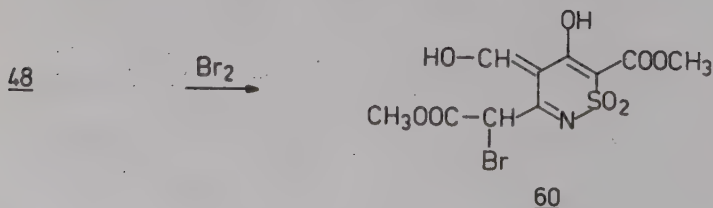


In der Folge untersuchten wir das Verhalten von 48 gegenüber bifunktionellen Nucleophilen. 48 reagiert mit Hydroxylaminhydrochlorid/Triethylamin bzw. Hydrazinhydrat zu zwei neuen Verbindungen. Aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren kann man entnehmen, daß mit Sicherheit Ringfluß eingetreten ist. Es stellte sich nun die Frage, ob es sich um die N-substituierten Pyridinothiazine 58a/59a oder um das Thiazioxazepin 58 bzw. das Thiazinodiazepin 59 handelt.



Leider gestattet das ^1H -NMR-Spektrum keine eindeutige Strukturzuordnung. Einziger Anhaltspunkt für die 7-Ringstruktur des bei der Umsetzung von 48 mit Hydroxylamin neu gebildeten Ringsystems ist im IR-Spektrum eine scharf ausgeprägte Bande bei 3250 cm^{-1} , die einer NH-Valenzschwingung zuzuordnen sein könnte. Demnach ist anzunehmen, daß auch das Thiazinodiazepin 59 vorliegt. Versuche, den Strukturbeweis von 58 auf chemischem Wege zu führen, beispielsweise durch Fixierung der aciden Stellen mit Diazomethan, scheiterten, da kein einheitliches Produkt erhalten wurde.

Um zu Bicyclen mit einem anellierten Fünfring zu gelangen, mußte ein reaktives Zentrum in die exocyclische Methylengruppe von 48 eingeführt werden. Dies schien durch Bromierung möglich. Mit elementarem Brom erhält man aus 48 glatt ein einheitliches Reaktionsprodukt. Wie seinem ^1H -NMR-Spektrum zu entnehmen ist, hat neben Monobromierung Hydrolyse der Ethoxymethylengruppe stattgefunden unter Bildung der Hydroxymethylenverbindung 60.



Bei Umkristallisationsversuchen von 60 konnte man bereits eine teilweise Umsetzung zu einer neuen Verbindung beobachten. Dies veranlaßte uns, 60 in siedendem Toluol zu erhitzen. Dabei war eine

hafte Bromwasserstoffentwicklung zu erkennen. Nach deren Beendigung ließ sich ein Produkt isolieren, dessen IR-Spektrum (Abb. 18) die scharfe NH-Bande bei 3220 cm^{-1} zeigt, daneben fehlt die stark ausgeprägte OH-Valenzschwingung von 60.

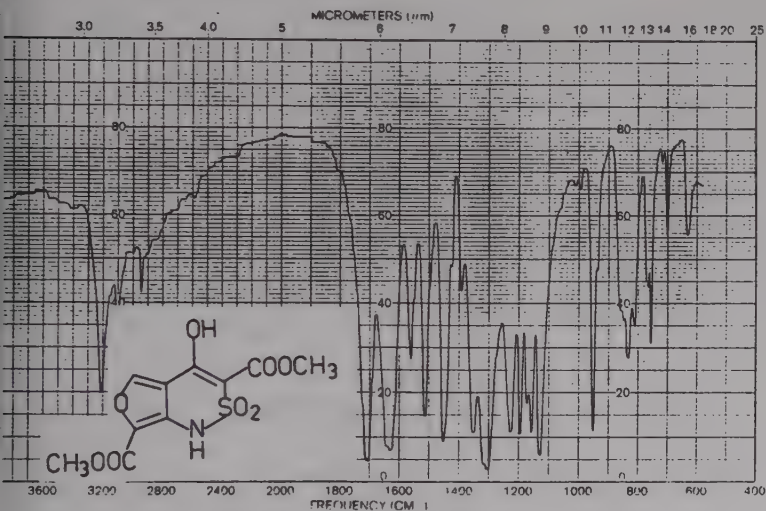
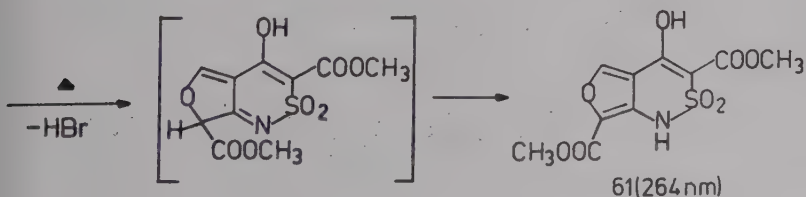


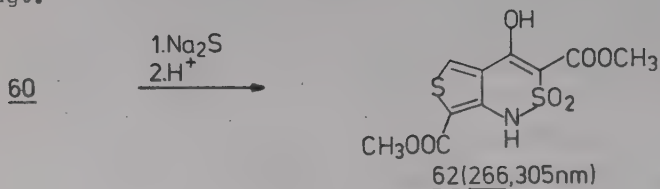
Abb. 18: IR-Spektrum von 61 in KBr

Massenspektrum zeigt den Verlust des Bromatoms an. Da im NMR-Spektrum lediglich noch ein Signal eines Einzelprotons bei 8,53 ppm erscheint und die Signale beider Estermethylgruppen vorhanden sind, muß es sich bei der neuen Verbindung um das thiazin 61 handeln.



Die intramolekulare Substitution des Bromatoms ist also gegenüber der auch denkbaren Lactonisierung begünstigt. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, daß das primär entstandene Ringsystem in der Lage ist, unter Ausbildung der 2H-Form des 1,2-Thiazins zu aromatisieren.

Mit zwei Äquivalenten Natriumsulfid setzt sich 60 zum Thienothiazin 62 um, das man nach Ansäuern erhält. Die Entstehung des aromatischen Thiophensystems ist in Analogie zur Bildung des Furothiazins 61 fast erwartungsgemäß gegenüber der Thiolactonbildung bevorzugt.



Das ^1H -NMR-Spektrum von 62 (Abb. 19) ist nahezu identisch mit dem von 61. Die beiden Estermethylgruppen erscheinen bei $\delta=3,92$ ppm, und das Vinylproton tritt bei $\delta=8,53$ ppm in Resonanz, wie es für aromatische Heterocyclen typisch ist. Im IR-Spektrum ist wie bei 61 eine scharfe NH-Bande bei 3220 cm^{-1} zu erkennen.

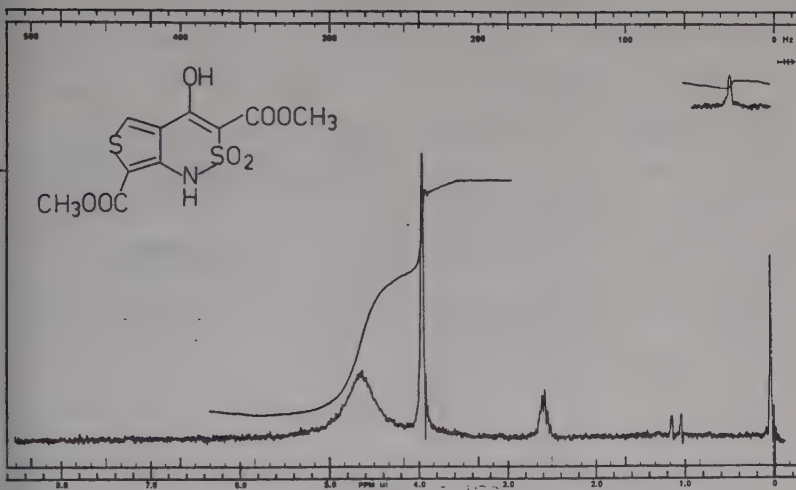
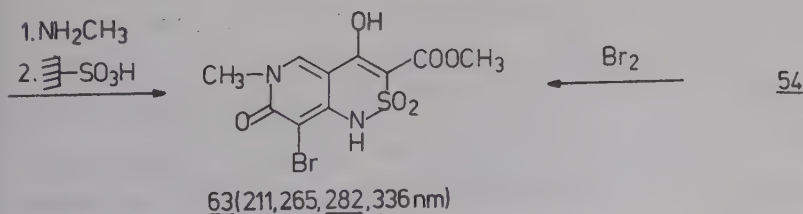


Abb. 19: ^1H -NMR-Spektrum von 62 (d_6 -DMSC)

Die leichte Bildung des Furo- bzw. Thienothiazins ließ uns hoffen, daß durch entsprechende Umsetzung von 60 mit Ammoniak bzw. Methylamin ein Pyrrolothiazin erhalten wird. Läßt man 60 in Methanol mit Methylamin reagieren, entsteht jedoch nur das Pyridinothiazin 63, das auch durch Bromierung von 54 dargestellt werden kann.



63 unterscheidet sich von 54 im IR-Spektrum durch Vorhandensein einer deutlichen NH-Bande bei 3210 cm^{-1} , während die bei 54 stark ausgeprägte OH-Valenzschwingung fehlt. Dies läßt den Schluß zu, daß 63 auch in fester Form in der vinylogon Carbon-Sulfonimid-Form vorliegt und erhärtet gleichzeitig die abgeleitete Vorstellung über die Strukturen von 54/55 (s. S. 52/53).

Versuche, das Furothiazin 61 mit Methylamin in das gewünschte Pyrrolthiazin überzuführen, scheiterten. Wir erhielten lediglich 64 das 8-Hydroxyderivat von 54.

4.2. 4-Hydroxy-benzo-2,1-thiazin-2,2-dioxide

4.2.1. Synthese

Wir gingen davon aus, daß sich auch Carbanionen methylenaktiver Verbindungen als nucleophile Reaktionspartner von 48 eignen sollten. Wegen erwiesener CH-Acidität der exocyclischen Methylengruppe bestand - einen bifunktionellen Reaktionspartner vorausgesetzt - die Möglichkeit von Folgereaktionen im Sinne einer Knoevenagel- oder Dieckmann-Kondensation zu einem Carbocyclus. Zur Realisierung dieses Synthesepfades wählten wir Acetessigsäuremethylester. Setzt man diesen in Gegenwart von Natriummethylat in Methanol mit 48 um, erhält man das schwerlösliche Natriumsalz einer neuen Verbindung, die sich durch Ansäuern freisetzen läßt. Sie zeigt im UV-Licht eine ausgeprägte Fluoreszenz. Ihr ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 20) beweist, daß über die nucleophile Substitution an der Ethoxymethylengruppe hinaus die erwartete Cyclisierung zu 65 stattgefunden

, da das Signal für die Methylenprotonen fehlt.

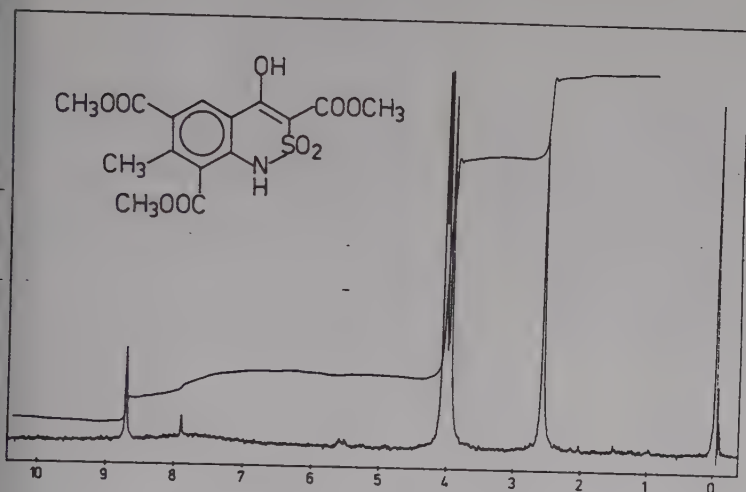
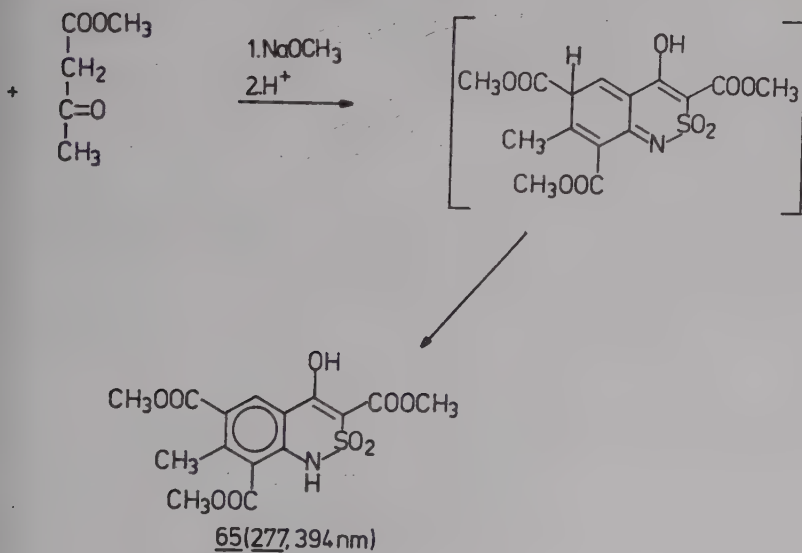
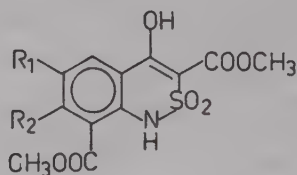


Abb. 20: ^1H -NMR-Spektrum von 65 ($\text{CDCl}_3/\text{d}_6\text{-DMSO}$)



In Übereinstimmung mit der Formel von 65 zeigt das IR-Spektrum bei 3160 cm^{-1} die Bande einer NH-Valenzschwingung.

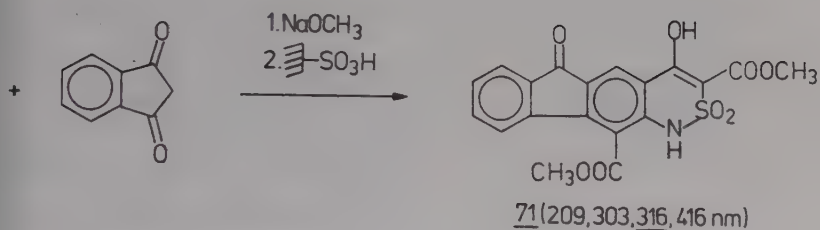
Das Syntheseprinzip, das zur Gewinnung von 65 dient, läßt sich verallgemeinern, dadurch, daß durch Variation der CH-aciden Komponente die Möglichkeit eröffnet wird, 4-Hydroxy-benzo-2,1-thiazin-2,2-dioxide mit unterschiedlichstem Substitutionsmuster am aromatischen Ring darzustellen. Derartige Verbindungen sind grundsätzlich bekannt, wobei fast immer von Anilin- bzw. Anthranilsäurederivaten ausgegangen wird³⁹⁻⁴¹⁾. Bei der von uns angewandten Synthese erfolgt die Verknüpfung der beiden Ringsysteme in umgekehrter Reihenfolge, wodurch sich neue Möglichkeiten ergeben. Von den in Tab. 1 angegebenen CH-aciden Verbindungen ausgehend erhielten wir die 4-Hydroxy-benzo-2,1-thiazin-2,2-dioxide 66-70.



Tab. 1

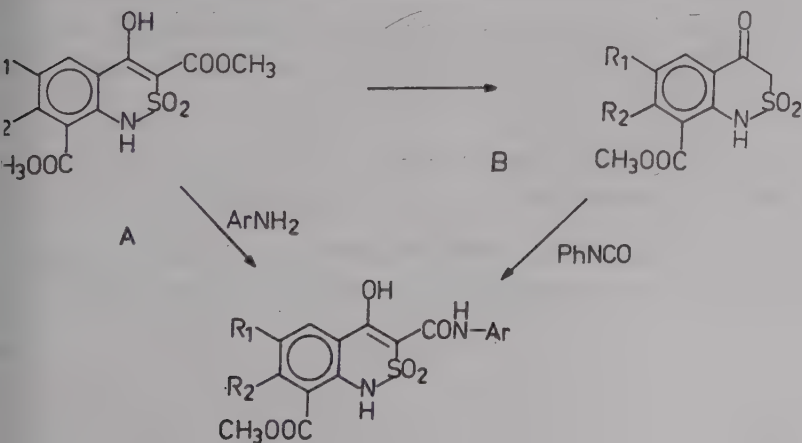
CH-acide Komponente	Verb.	R ₁	R ₂	λ_{max} (nm)
Malonsäuredimethylester	<u>66</u>	COOCH ₃	OH	279
Oxalessigsäuredimethylester	<u>67</u>	COOCH ₃	COOCH ₃	281
Acetondicarbonsäuredimethylester	<u>68</u>	COOCH ₃	CH ₂ -COOCH ₃	279
Malondintril	<u>69</u>	CN	NH ₂	262
Acetylaceton	<u>70</u>	COCH ₃	CH ₃	284

mit Indan-1,3-dion als CH-acide Komponente entsteht das gelbge-
färbte Fluorenothiazin-Derivat 71.

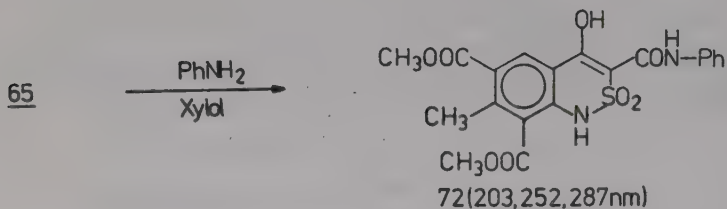


2.2. Derivatisierung in 3-Stellung

Die pharmakologisch wirksamen Benzo-1,2-thiazin-1,1-dioxide vom Oxicamtyp, wie einleitend beschrieben, 3-Carboxamid-Struktur besitzen, haben wir die Umwandlungsmöglichkeiten des Esters in 3-Stellung der von uns synthetisierten Benzo-2,1-thiazin-2,2-dio-
de untersucht. Grundsätzlich bestehen zwei Möglichkeiten:



Der Reaktionsweg A, also die Aminolyse des Esters, gelingt ohne Schwierigkeiten, wenn man siedendes Xylol als Lösungsmittel verwendet. So läßt sich 65 mit Anilin in das Anilid 72 überführen.



Das IR-Spektrum von 72 zeigt neben einer für Carbonamide typischen NH-Bande bei 3320 cm^{-1} und zwei langwelligen Ester-carbonylbanden bei 1750 cm^{-1} und 1730 cm^{-1} eine deutliche Verschiebung der kurzwelligen Ester-carbonylbande zu kleinerer Wellenzahl (1620 cm^{-1}). Dies und die Beobachtung, daß 72 eine tiefrote Eisen(III)-chlorid-Reaktion gibt (65 bildet einen orangefarbenen Komplex) werten wir als Beweis dafür, daß die Amidbildung in 3-Stellung stattgefunden hat.

Völlig anders verläuft die Umsetzung von 65 mit 2-Aminopyridin. Das in organischen Lösungsmitteln schwerlösliche Reaktionsprodukt zeigt keine positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Sein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 21) weist unter anderem ein Multiplett zwischen $\delta=7,80\text{ ppm}$ und $\delta=8,40\text{ ppm}$ mit der Intensität von 3H auf. Dies in Zusammenhang mit Elementaranalyse und Massenspektrum führt zu dem Schluß, daß die tetracyclische Verbindung 73 vorliegt. Offensichtlich reagiert das 2-Aminopyridin primär zum Enamin, nach-

lgend tritt Ringschluß ein. Dieser ist Überraschend, da elektrophile Substitutionen in 3-Stellung von 2-Aminopyridin nicht kannt sind.

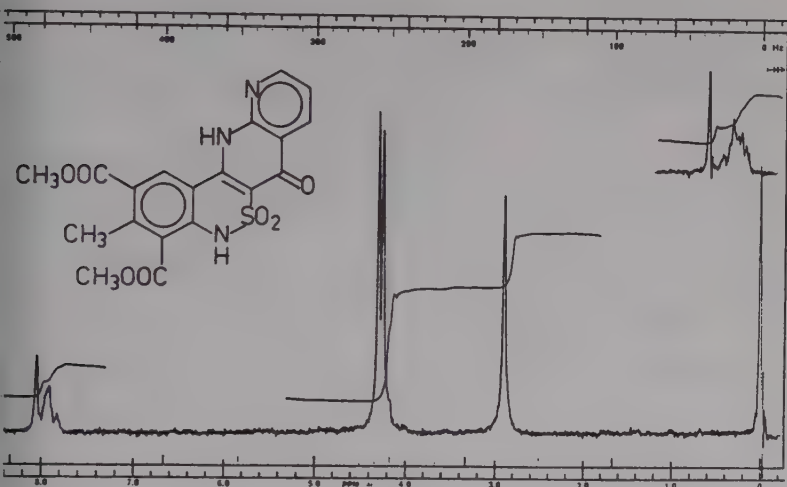
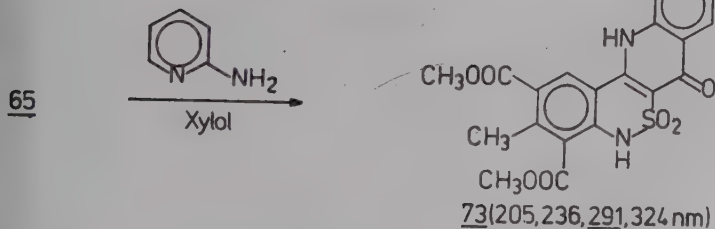
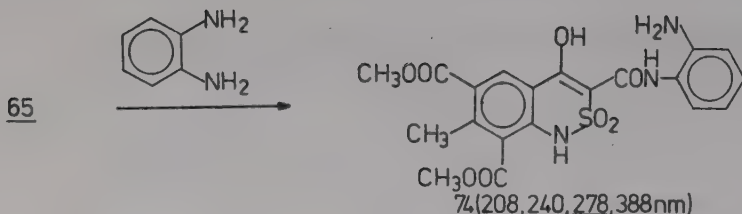


Abb. 21: ¹H-NMR-Spektrum von 73 (CF₃CO₂D)



rsuche, 65 entsprechend mit o-Phenylendiamin zum Tetracyclus

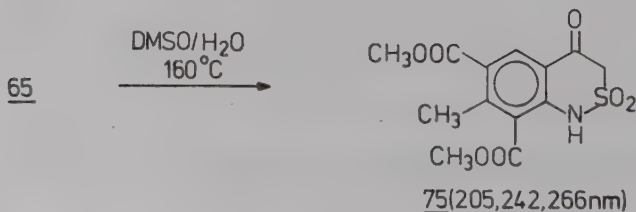
umzusetzen, scheiterten. Wir erhielten nur das substituierte Anilid 74.



Zur Amidbildung auf dem Reaktionsweg B ist primär die Hydrolyse des Esters in 3-Stellung nötig. Dieser erwies sich aber sowohl gegenüber Mineralsäuren als auch gegenüber Alkali als außerordentlich stabil, was nach den in dieser Hinsicht mit den 1,2-Thiazin-1,1-dioxid-Derivaten 23 und 25 gemachten Erfahrungen jedoch nicht überraschte.

Eine literaturbekannte Methode zur Hydrolyse und gleichzeitigen Decarboxylierung von β -Ketoestern ist das Erhitzen in feuchtem Dimethylsulfoxid auf Temperaturen oberhalb von 150 °C ⁴²⁾.

Unter diesen Bedingungen reagiert auch 65 zum gewünschten 4-Oxo-benzo-2,1-thiazin-2,2-dioxid 75.



eweis für die richtige Strukturzuordnung ist im ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 22) das Signal bei $\delta=4,42$ ppm mit der Intensität von 2H, das nach Zugabe von D_2O unverändert vorhanden ist und den Methylenprotonen in 3-Stellung zukommt.

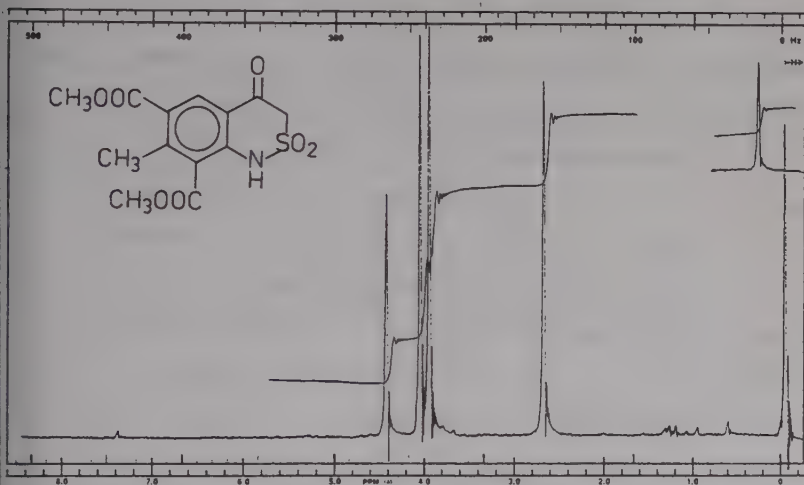


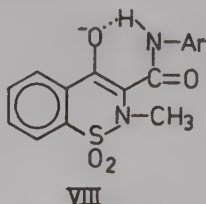
Abb. 22: ^1H -NMR-Spektrum von **75** (CDCl_3)

läßt sich mit Phenylisocyanat in Gegenwart von Triethylamin das Anilid **72** überführen, jedoch war die erzielte Ausbeute gering (10%).

4.2.3. Eigenschaften

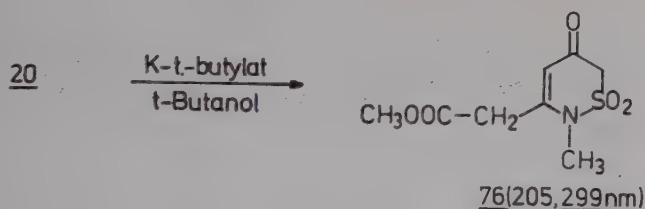
4.2.3.1. Enolisierung und Acidität

Die dargestellten 4-Hydroxy-benzo-2,1-thiazin-2,2-dioxid-Derivate 65-72 und 74 liegen ihren Spektraldaten nach sowohl in fester Form als auch gelöst vollständig enolisiert vor. In dieser Hinsicht verhalten sie sich analog den eingangs beschriebenen monocyclischen 5-Hydroxy-1,2-thiazin-1,1-dioxiden 23 und 25. Der pK_s -Wert der enolischen Hydroxygruppe wurde exemplarisch an der Verbindung 65 mit dem auf Seite 22 beschriebenen Verfahren ermittelt. Er beträgt 4,0. Damit liegt er geringfügig höher als bei den 1,2-Thiazin-1,1-dioxid-Derivaten 23 und 25. Beim Anilid 72 ergab sich ein pK_s -Wert von 2,8. Eine ähnliche Aciditätssteigerung gegenüber dem Ester wird in der Literatur auch für die entsprechenden 4-Hydroxy-benzo-1,2-thiazin-1,1-dioxide vom Oxicamtyp angegeben und dort mit der Stabilisierung des Enolations durch Wasserstoffbrückenbindung mit dem benachbarten Amidproton entsprechend VIII begründet ⁵⁾.

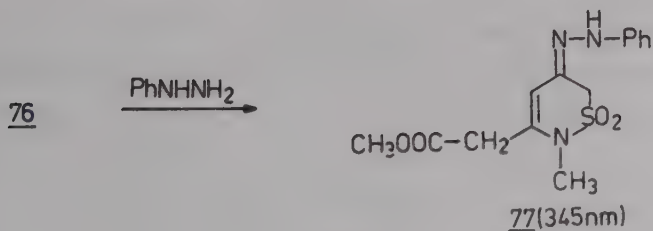


In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß man durch Untersuchungen zu den Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Oxicame weiß, daß mit zunehmender Acidität des Enols eine Wirkungssteigerung einhergeht ¹²⁾.

Das 4-Oxo-benzo-2,1-thiazin-2,2-dioxid 75 liegt, wie aus den Spektren hervorgeht, vollständig in der Ketoform vor. Es zeigt keine Eisen(III)chlorid-Reaktion. Diese Beobachtungen stimmen mit Literaturangaben über bisher bekannte 4-Oxo-benzo-2,1-thiazin-2,2-dioxide überein ⁴³⁾. Hinsichtlich der Enolisierung erschien ein Vergleich mit einem analogen 5-Oxo-1,2-thiazin-1,1-dioxid-Derivat interessant. Ein solches sollte aus dem eingangs beschriebenen N-Methylsulfonyl-enamid 20 durch Dieckmann-Kondensation erhältlich sein. Der Ringschluß zu 76 gelingt, wenn man zwei äquivalente Kalium-t-butylat in t-Butanol verwendet.

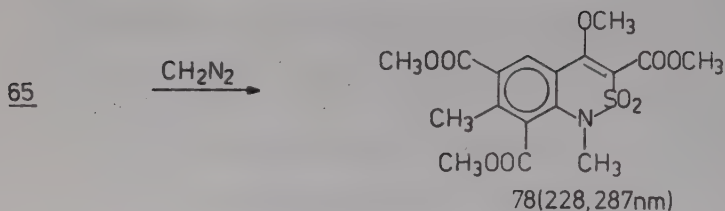


76 zeigt ebenfalls keine Eisen(III)chlorid-Reaktion, und auch aus dem IR- bzw. ¹H-NMR-Spektrum ergeben sich keine Anhaltspunkte für eine Enolisierung. Dies entspricht somit dem Verhalten von 75. Mit Phenylhydrazin reagiert 76 erwartungsgemäß zum Phenylhydrazon 77.

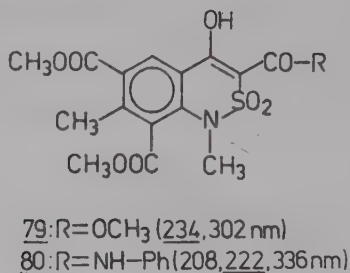


4.2.3.2. Alkylierung

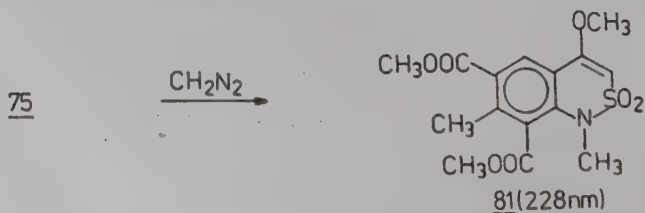
Mit etherischer Diazomethanlösung läßt sich 65 O- und N-methylieren. Es entsteht Verbindung 78.



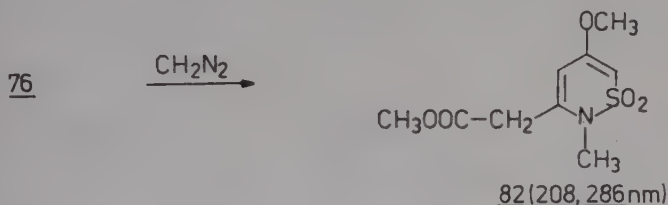
Die selektive N-Methylierung von 65 und 72 zu 79 bzw. 80 gelingt wiederum mit Orthoameisensäuretrimethylester oder Orthokohlensäuretetramethylester.



Überraschenderweise wird 75 mit etherischer Diazomethanlösung nicht nur N-, sondern auch O-methyliert. Man erhält Verbindung 81 in guter Ausbeute (80%).



alog, wenn auch mit erheblich schlechterer Ausbeute (20%), reagiert auch 76 mit Diazomethan zum Enolether 82.



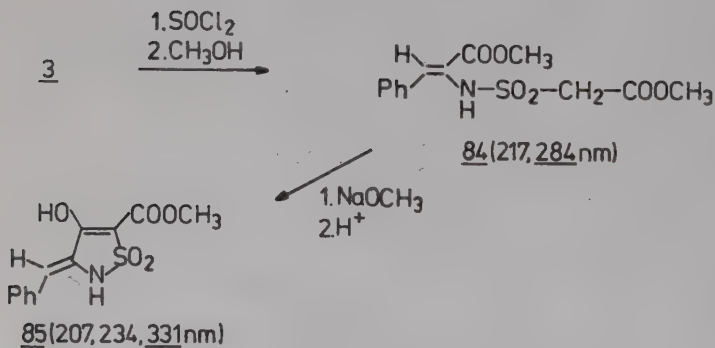
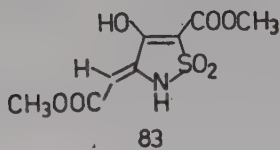
3-Alkyl-isothiazol-1,1-dioxide

1. Synthese

Es sich gezeigt hat, verhalten sich die N-unsubstituierten 1,2-liazin-1,1-dioxid-Derivate 25 und 27 wie die tautomeren Sulfolimine : so reagieren sie mit Orthoameisensäuretrimethylester zu Choxymethylenverbindungen (44, 45) und das Vinylproton ist gegen Deuterium austauschbar. Dieser D₂O-Austausch kann auch bei den von V. Lomitzky und E. Eckl bearbeiteten 3-Alkyliden-4-hydroxyisothiazol-1,1-dioxiden beobachtet werden ^{19) 23)}. Es interessiert daher die Frage, ob diese Verbindungen auch mit Orthoameisen-

säuretrimethylester reagieren.

Für diese Versuche bot sich zum einen das bereits bekannte Sultam 83 ²³⁾, zum anderen die Verbindung 85 an, die durch Dieckmann-Kondensation aus dem Sulfonyl-enamid 84 erhältlich ist.



Im ¹H-NMR-Spektrum von 85 (Abb. 23) fällt die Verdopplung einiger Signale auf, die zunächst nicht zu erklären war.



Abb. 23: ^1H -NMR-Spektrum von 85 (d_6 -DMSO)

Das Vinylproton ist auch hier gegen Deuterium austauschbar. Der Austausch verläuft jedoch wesentlich langsamer als bei den 1,2-Thiazin-1,1-dioxid-Derivaten. Erst nach mehrtägigem Stehen mit D_2O ist er deutlich zu erkennen. Demgegenüber soll nach Angaben von E. Eckl der D_2O -Austausch des Vinylprotons von 83 sehr rasch erfolgen ²³⁾. Insofern besteht bei 83 und 85 eine grundsätzliche Ähnlichkeit mit N-unsubstituierten 1,2-Thiazin-1,1-dioxiden.

Erstaunlicherweise konnte aber

Eckl in geeigneten Lösungsmitteln auch beim N-methylierten Derivat von 83 den D_2O -Austausch des Vinylprotons verfolgen und führt dies auf die hohe Additionsfähigkeit der exocyclischen Doppelbindung zurück ²³⁾. Dieses Verhalten steht in Einklang mit Beobachtungen an anderen Pyrrolinonen ^{23a)}, aber im Gegensatz zu den

N-methylierten 1,2-Thiazin-1,1-dioxiden, bei denen unabhängig vom Lösungsmittel auch bei langer Beobachtungszeit nie ein D_2O -Austausch zu bemerken war.

Erhitzt man 85 in Orthoameisensäuretrimethylester unter Rückfluß, so läßt sich ein Produkt isolieren, dessen IR-Spektrum keine NH-Valenzschwingung mehr aufweist. Daneben erscheint die Estercarbonylbande zu höherer Wellenzahl (1740 cm^{-1}) verschoben. Dies spricht dafür, daß sich 85 zu einem cyclischen Sulfonylimin umgesetzt hat. Wie das ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 24) zeigt, ist die Reaktion offenbar anders verlaufen als die Analogie zu den 1,2-Thiazin-1,1-dioxiden erwarten läßt. Es treten vier Methoxysignale auf, ferner zwei Dubletts für vicinale Protonen ($J=8\text{ Hz}$) bei $\delta=5,18\text{ ppm}$ und $\delta=4,63\text{ ppm}$. Demnach liegt nicht die erwartete Methoxymethylenverbindung, sondern das O-methylierte Acetal 86 vor.

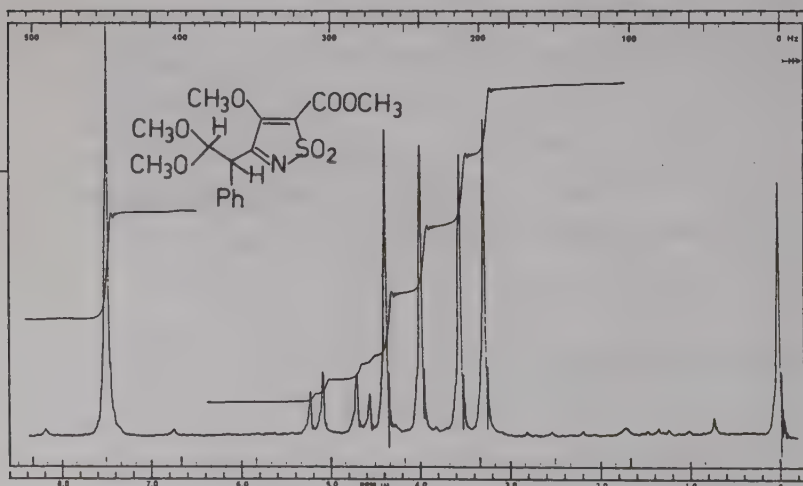
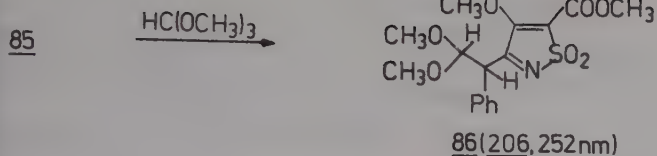


Abb. 24: ^1H -NMR-Spektrum von 86 (CDCl_3)



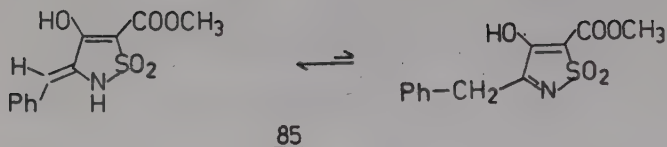
i der analogen Umsetzung von 83 erhielten wir trotz verlängerter Reaktionszeit lediglich den bekannten Enolether 87 ²³).



e geschilderten Reaktionsergebnisse machen folgendes deutlich: Nicht nur bei den 1,2-Thiazin-1,1-dioxiden besteht ein Gleichgewicht zwischen der Sulfonyl-enamid und der Sulfonylimino-Form, sondern auch, wie schon aufgrund des D₂O-Austausches des Vinylprotons vermutet, bei den 3-Alkyliden-isothiazol-1,1-dioxiden, immer vorausgesetzt, daß das Stickstoffatom nicht alkyliert ist.

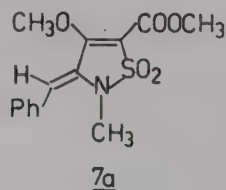
In diesem Zusammenhang dürften auch die Signalverdopplungen im ¹H-NMR-Spektrum von 85 zu sehen sein. Vermutlich liegt das Tautomerengleichgewicht im Gegensatz zu den 1,2-Thiazin-1,1-dioxiden nicht vollständig auf der Seite der Sulfonyl-enamid-

Form.

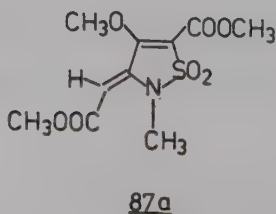
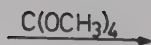


2. Somit geben 3-Alkyliden-isothiazol-1,1-dioxide Derivate mit Sulfonylimin-Struktur, wie die Synthese von 86 belegt.
3. Das unterschiedliche Verhalten von 83 könnte möglicherweise auf der Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Ester in der Seitenkette und dem NH-Proton beruhen, die dessen Wanderung behindert.
4. 3-Alkyliden-4-hydroxy-isothiazol-1,1-dioxide werden im Gegensatz zu den 5-Hydroxy-1,2-thiazin-1,1-dioxiden bevorzugt O-methyliert. Mit Orthokohlensäuretetramethylester tritt O- und N-Methylierung ein. Aus 85 läßt sich so die bereits auf einem anderen Weg erhaltene Verbindung 7a (s. S. 9) und aus 83 das bekannte ²³⁾ Sultam 87a herstellen.

85



83



Die Synthese von 86 veranlaßte uns, 85 mit anderen reaktiven Carbylverbindungen umzusetzen. Mit zwei Äquivalenten Dimethylformiddimethylacetal reagiert 85 in Dimethoxyethan zu einem schwerlöslichen Salz, aus dem sich mit stark saurem Kationenaustauscher eine gelbgefärbte Aminomethylenverbindung 88 freisetzen läßt. Wie aus ihrem ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 25) anhand der Signalverdopplungen hervorgeht, entsteht dabei ein Gemisch der E/Z-Isomeren.

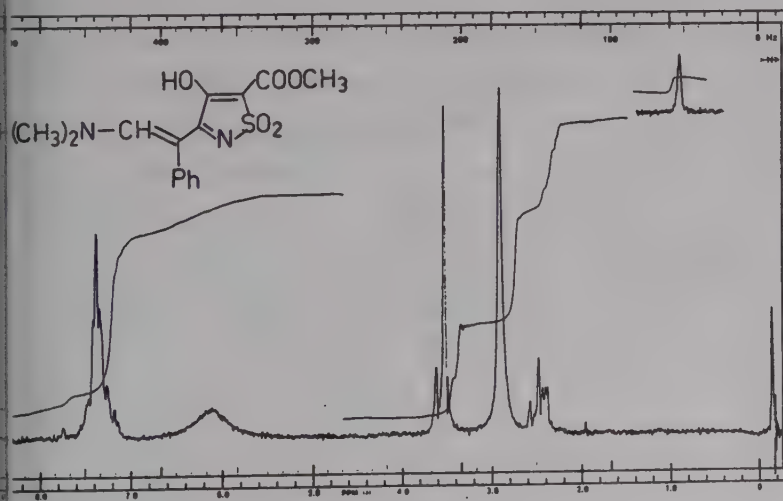
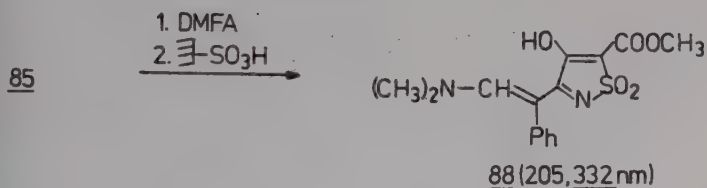
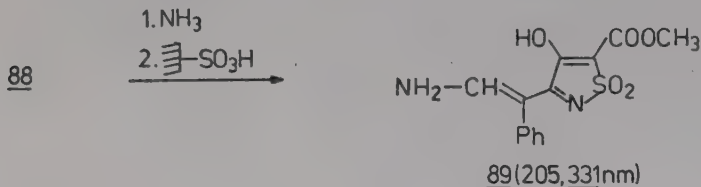


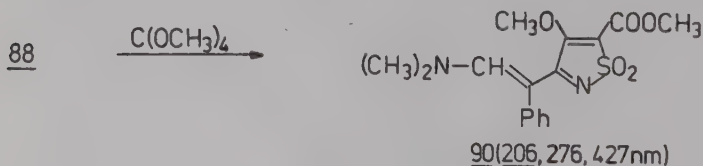
Abb. 25: ^1H -NMR-Spektrum von 86 (d_6 -DMSO)

88 reagiert in siedendem Methanol unter Einleiten von Ammoniak zum Ammoniumsalz des Substitutionsproduktes 89, das sich mit stark saurem Kationenaustauscher freisetzen läßt.



5.2. Synthese von Bicyclen

Zur Darstellung von Bicyclen bot sich die Aminomethylenverbindung 88 an. Durch O-Methylierung könnte eine zweite Reaktionsstelle geschaffen werden. Die Synthese des Enolethers 90 gelingt glatt durch Erhitzen von 88 in Orthokohlensäuretetramethylester.



im Ringschlußversuch durch Umsetzung von 90 mit Methylamin er-
 lt man jedoch ein nicht zu trennendes Gemisch aus einer Viel-
 hl von Produkten.

raufhin versuchten wir, das Acetal 86 als Ausgangsverbindung
 r die Herstellung von Bicyclen zu verwenden. Versuche, das
 etal thermisch oder durch Säurekatalyse in die Methoxymethylen-
 bbindung Überzuführen, scheiterten. In beiden Fällen erhielten
 r stets unter C-C-Spaltung den bekannten Enolether 91 ²³⁾.



ie bicyclische Verbindung wurde schließlich aus der Aminome-
 ylenverbindung 88 erhalten. Erhitzt man diese mit Ethanol in
 enwart katalytischer Mengen konzentrierter Salzsäure, so ent-
 ht eine farblose Verbindung. Aufgrund ihre ¹H-NMR-Spektrums
 b. 26) könnte es sich um die gewünschte Ethoxymethylenver-
 ndung 92a handeln. Dagegen spricht jedoch das IR-Spektrum, das
 ie, scharfe NH-Bande bei 3140 cm⁻¹ und eine Verschiebung der
 bonyibande des Esters zu höherer Wellenzahl (1730 cm⁻¹) auf-
 st. Demnach muß einer der isomeren Bicyclen 92 oder 92b vor-
 gen.

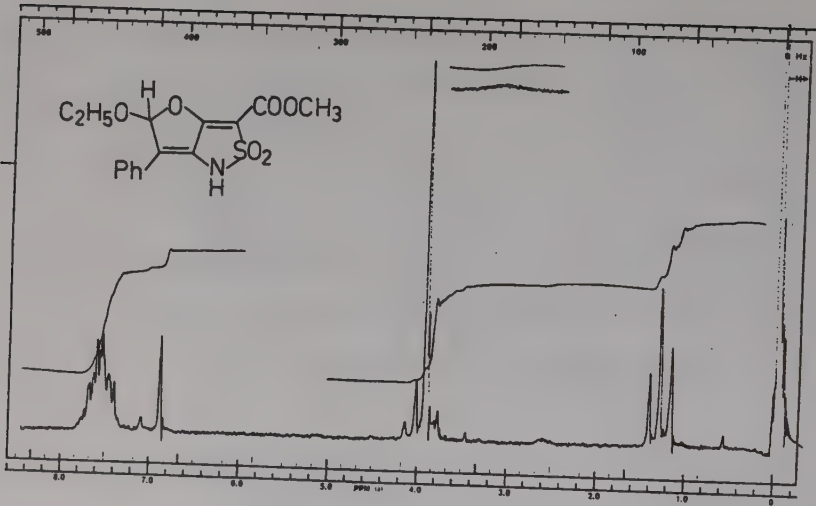
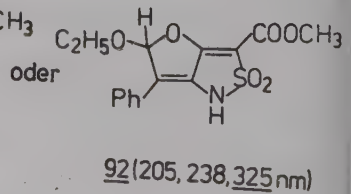
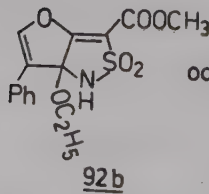
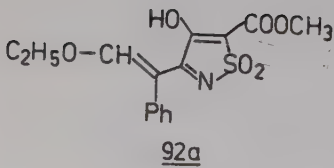
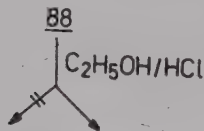


Abb. 26: ^1H -NMR-Spektrum von 92 ($\text{CDCl}_3/\text{d}_6\text{-DMSO}$)



ist durchaus denkbar, daß der bei der Hydrolyse des Enamins intermediär auftretende Aldehyd unter Säurekatalyse mit dem Ethanol zum Halbacetal reagiert, das sich danach zum Acetal 92 umwandelt.

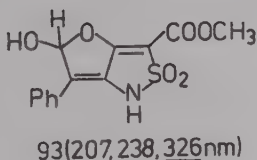
Andererseits könnte der intermediäre Aldehyd im Sinne der Paal-Knorr-Synthese zum Furoisothiazol cyclisieren, das danach Ethanol 92b addiert.

Für 92b spricht die Lage des Einzelprotonensignals im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($\delta=6,84$ ppm), die auf ein Vinylproton hindeutet. Da aber im UV-Spektrum Maxima bei 238 nm und 325 nm auftreten, muß ein konjugiertes System vorliegen, das dem von 85 annähernd gleicht, was 92b ausschließt.

Interessanterweise ist folgende Beobachtung: führt man die Hydrolyse von 88 nicht in Ethanol, sondern in Aceton durch, kann man den bei der Hydrolyse von 92 vermutlich intermediär gebildeten Aldehyd als Halbacetal 93 isolieren.

88

Aceton/HCl



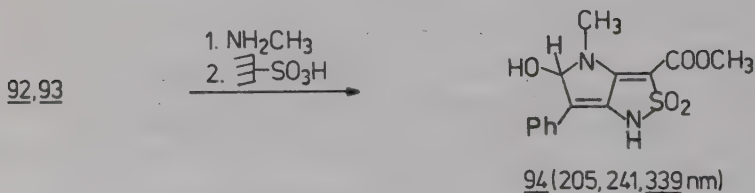
UV-Maxima von 93 sind mit denen von 92 fast identisch, was die Strukturzuordnung für 92 bestätigt. 93 läßt sich bereits durch kurzes Erhitzen in Ethanol in das Acetal 92 überführen.

Versuche, 93 zum Lacton zu oxidieren,

scheiterten. So konnte zwar ein Verbrauch an Oxidationsmitteln, wie DDQ und Tollens-Reagens, beobachtet werden, ein einheitliches Produkt war jedoch nicht zu isolieren.

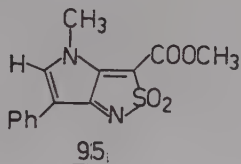
92 und 93 reagieren mit Diazomethan zu einem schwer trennbaren Gemisch mehrerer Produkte, so daß es nicht möglich war, auf diese Weise ihre Struktur zu beweisen.

Mit Methylamin setzen sich 92 und 93 bei Raumtemperatur in Methanol zu einem schwerlöslichen Salz um, aus dem sich mit stark saurem Kationenaustauscher eine gelblich gefärbte, hochschmelzende Verbindung freisetzen läßt. Ihr IR-Spektrum zeigt neben einer intensiven Bande zwischen 3300 cm^{-1} und 2800 cm^{-1} eine Carbonylbande bei 1710 cm^{-1} . Das UV-Spektrum weist große Ähnlichkeit mit denen der Ausgangsverbindungen auf. Offenbar handelt es sich bei der neuen Verbindung um das Pyrroloisothiazol 94, was Massenspektrum und Elementaranalyse auch bestätigten.



Das ^1H -NMR-Spektrum von 94, das aus Löslichkeitsgründen in Trifluoressigsäure aufgenommen werden mußte, zeigt neben dem Singulett der N-Methylgruppe bei $\delta=9,20$ ppm das Signal des Protons in 5-Stellung. Diese Tieffeldverschiebung gegenüber dem Halbacetal 93 ist nur dann verständlich, wenn man annimmt, daß unter dem

Einfluß der Trifluoressigsäure Wasserabspaltung zum bicyclischen
Sulfonylimin 95 stattgefunden hat. Versuche, 95 zu isolieren, ge-
lingen nicht.



6. Zusammenfassung

1. 4-Hydroxy-2H-1,2-thiazin-1,1-dioxide lassen sich durch Ringerweiterung der Bromhydrine von 3-Alkyliden-4-hydroxy-isothiazol-1,1-dioxiden darstellen.

Im Falle des Bromhydrins 8 gelingt die Ringerweiterung (zu 9) mit Silbernitrat, während die Bromhydrine 11 und 12 nur mit Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid bzw. Dimethylformamid (zu den 2H-1,2-Thiazin-1,1-dioxiden 14 und 15) umlagern.

2. Es wird eine Synthesemethode für 5-Hydroxy-2H-1,2-thiazin-1,1-dioxide beschrieben. Durch Kondensation von Acetondicarbonsäure-dimethylester mit primären Methansulfonamiden entstehen Sulfonyl-enamide (19,22), die zu den 5-Hydroxy-2H-1,2-thiazin-1,1-dioxid-Derivaten 23 und 25 cyclisieren. Im Falle von 22 entsteht auch das 23-Isomere 24.

Bemerkenswert ist der D₂O-Austausch des Vinylprotons von 25, der auf eine Sulfonyl-enamid-Sulfonylimin-Tautomerie zurückgeht.

Mit Diazomethan reagieren 23 und 25 zum N-methylierten Enol-ether 26.

3. Der Ester in der Seitenkette von 23 und 25 zeigt die Eigenschaften eines vinylogenen Malonesters. Beim Erhitzen in verdünnten Mineralsäuren tritt Verseifung und Decarboxylierung zu den 3-Methyl-2H-1,2-thiazin-1,1-dioxid-Derivaten 27 und 29 ein. Der Ester in 6-Stellung ist unerwartet stabil. Seine Hydrolyse gelang nicht. Die Verseifungsversuche zeigen zugleich, daß das Ringsystem der 5-Hydroxy-2H-1,2-thiazin-1,1-dioxide

sehr alkalibeständig ist.

Die Enolether sind mit verdünnten Säuren leicht zu hydrolysieren.

Die Methylengruppe in 23 und 25 setzt sich mit reaktiven Carbonylverbindungen um. So entsteht bei der Reaktion von 23 mit Dimethylformamiddimethylacetal die Aminomethylenverbindung 34. Mit Mesoxalsäurediethylester reagiert 25 zum tertiären Alkohol 36, der durch Erhitzen am Wasserabscheider in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure unter Ringschluß zum Pyrrolothiazin 37 dehydratisiert wird.

Trotz der Enamin-Teilstruktur läßt sich 23 in 4-Stellung mit Ausnahme der Bromierung (zu 39) nicht elektrophil substituieren. Dagegen reagieren 25 und 27 aufgrund der Sulfonylenamid-Sulfonylimin-Tautomerie in 4-Stellung wie methylenaktive Verbindungen. So entstehen beim Erhitzen mit Orthoameisensäure-trimethylester 4-Methoxymethylenverbindungen (44,45) und mit Natriumnitrit/Salzsäure Oxime (40,41). Bei der Beckmann-Umlagerung des Oxims 41 erhält man ein 1,2,5-Thiadiazepin-Derivat (42).

Mit äquivalenten Mengen Dimethylformamiddimethylacetal, Orthoameisensäuretrimethylester oder Orthokohlensäuretetramethylester werden 25 und 27 N-methyliert, wobei im Falle des Orthokohlensäureesters die N-Methylierung auch im Überschuß des Reagens selektiv mit hoher Ausbeute erfolgt. Eine N-Ethylierung ist mit Orthokohlensäuretetraethylester, nicht aber mit Orthoameisensäure-triethylester möglich. Hier erfolgt ausschließlich Kondensa-

tion in 4-Stellung zur Ethoxymethylenverbindung 48.

7. Die Alkoxymethylenverbindungen 45 und 48 reagieren mit Nucleophilen leicht unter Substitution. Mit Methylamin bzw. Ammoniak entstehen Pyridinothiazine (54,55); mit bifunktionellen Nucleophilen kommt es sekundär zur Öffnung des 1,2-Thiazinrings. Aus 45 erhält man mit Benzamidin ein Pyrimidinderivat (51), mit o-Phenylendiamin ein Benzo-1,5-diazepin-Derivat (53); mit methylenaktiven Verbindungen entstehen in Gegenwart von Natriummethylat 4-Hydroxy-benzo-2,1-thiazin-2,2-dioxide (65-70).
8. Die Alkoxymethylenverbindungen 45 und 48 werden durch Umsetzung mit Brom in die bromierte Hydroxymethylenverbindung 60 überführt. Aus 60 erhält man durch Erhitzen ein Furothiazin (61) und mit Natriumsulfid ein Thienothiazin (62).
9. Bei den N-unsubstituierten 3-Alkyliden-4-hydroxy-isothiazol-1,1-dioxiden 83 und 85 dürfte ebenfalls ein Gleichgewicht zwischen den tautomeren Sulfonyl-enamid- und den Sulfonyliminoformen bestehen. So ist zum einen das Vinylproton gegen Deuterium austauschbar, zum anderen erhält man Derivate mit Sulfonylimin-Struktur, nämlich bei der Umsetzung von 85 mit Orthoameisensäuretrimethylester (zum Acetal 86) oder Dimethylformamiddimethylacetal (zum Enamin 88)
Aus 88 erhält man Furoisothiazole (92,93) und ein Pyrroloisothiazol (94).
10. N-unsubstituierte 3-Alkyliden-4-hydroxy-isothiazol-1,1-dioxide werden durch Orthoameisensäuretrimethylester bevorzugt O-methyliert, während mit Orthokohlensäuretetramethylester sowohl O- als auch N-Methylierung eintritt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Geräte

- Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi)
- UV-Spektrophotometer Uvikon 810, Anacomp 220 (Kontron Analytik GmbH)
- IR-Spektrophotometer 710 B (Fa. Perkin-Elmer)
- Kernresonanzspektrometer A-60, T-60 (Fa. Varian)
- MP-80 (Fa. Brückner)
- Massenspektrometer CM 7 (Fa. Varian)

4,N-Analyser Modell 185 (Fa. Hewlett-Packard)

Ein Teil der Elementaranalysen wurde im mikroanalytischen Labor
Beetz, Kronach durchgeführt.

Spektraldaten

Wenn bei den Angaben nicht anders vermerkt, gelten folgende
Bedingungen:

- UV-Spektren: Methanolische Lösungen; bei mehreren Maxima
ist das mit der stärksten Absorption unter-
strichen, wobei der nachfolgende Zahlenwert
den $\lg \epsilon$ angibt.
- IR-Spektren: Alle Spektren wurden in KBr gemessen
- ¹H-NMR-Spektren: 60 MHz-Spektren, innerer Standard Tetramethyl-
silan, $\delta=0,00$
- Massenspektren: Die Spektren wurden mit 70 eV und 100 mA auf-
genommen. Es werden nur die Molekülpeaks an-
gegeben.

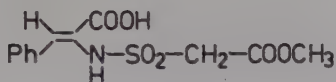
Physikalische Daten

Die Schmelzpunkte sind in °C, nicht korrigiert, angegeben
Für die Dünnschichtchromatographie bzw. säulenchromatographische
Trennungen wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254 (Fa. Merck)
mit folgenden Laufmittelsystemen verwendet:

System I Cyclohexan/Essigester/Chloroform (1:1:1)

System II Chloroform/Methanol (3:1)

(Z)-2-(Methoxycarbonylmethansulfonamido)-zimtsäure (3)



6 g (20 mmol) Sulfamoylessigsäuremethylester und 3,28 g (20 mmol) Phenylbrenztraubensäure werden zusammen mit 0,52 g Pyridinsulfonsäure in 60 ml Benzol 12 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt, wobei 3 ausfällt.

weiße Kristalle, Smp. 166 °C (aus Isopropanol)

Ernte: 2,70 g (45%)

$\text{H}_{13}\text{NO}_6\text{S}$ (299,23)

IR: C 48,18 H 4,35 N 4,63 S 10,67

MS: C 48,10 H 4,65 N 4,51 S 10,67

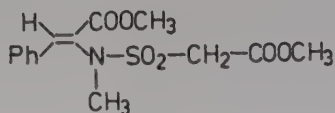
216, 283 (4,27) nm

3300-2400, 3280, 1740, 1680, 1640 cm^{-1}

(d_6 -DMSO): 9,41 (s, 1H, D_2O), 8,05-7,82 (m, 2H), 7,56-7,40 (m, 4H), 4,42 (s, 2H), 3,70 (s, 3H)

299 (M^+)

2. (Z)-2-[(N-methyl)-methoxycarbonylmethansulfonamido]-zimtsäuremethylester (4)



1,49 g (5 mmol) 3 werden in 20 ml Methanol gelöst und solange mit etherischer Diazomethanlösung versetzt, bis die gelbe Farbe bestehen bleibt. Beim Einengen der Lösung fällt 4 aus.

Farblose Kristalle, Smp. 120 °C (aus Methanol)

Ausbeute: 1,39 g (85%)

C₁₄H₁₇NO₆S (327,28)

Ber.: C 51,40 H 5,20 N 4,28 S 9,78

Gef.: C 51,40 H 5,34 N 4,16 S 9,78

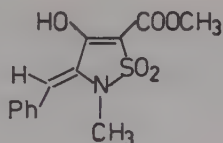
UV: 206, 282 (4,32) nm

IR: 1735, 1695, 1630 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 8,00-7,67 (m, 2H), 7,51-7,22 (m, 4H), 4,37 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,18 (s, 3H)

MS: 327 (M⁺)

- (Z)-3-Benzyliden-2,3-dihydro-4-hydroxy-2-methyl-isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (5)



0,64 g (5 mmol) 4 werden mit einer Lösung von 0,12 g (5 mmol) Natrium in 20 ml trockenem Methanol versetzt und 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und die Lösung angesäuert. Man schüttelt mit Methylenchlorid aus, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und dampft ein.

hellgelbe Kristalle, Smp. 192 °C (aus Methanol)

Ernte: 0,89 g (60%), rote FeCl₃-Reaktion

C₁₃H₁₃NO₅S (295,27)

Fr.: C 52,90 H 4,40 N 4,74 S 10,86

f.: C 52,94 H 4,36 N 4,74 S 10,85

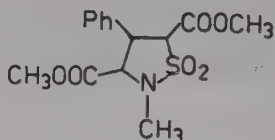
: 207, 314 (4,32)-nm

: 1670, 1635, 1590 cm⁻¹

IR (CDCl₃): 7,68-7,29 (m, 5H), 6,83 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,91 (s, 3H)

: 295 (M⁺)

4. 2-Methyl-4-phenyl-isothiazolidin-3,5-dicarbonsäuredimethylester (6)



1,64 g (5 mmol) 4 werden in 40 ml Dimethoxyethan gelöst, mit 0,15 g (5 mmol) Natriumhydrid (80%) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und die Lösung angesäuert. Man schüttelt mit Methylenchlorid aus, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und dampft ein.

Farblose Kristalle, Smp. 132 °C (aus Methanol)

Ausbeute: 0,98 g (60%)

$C_{14}H_{17}NO_6S$ (327,28)

Ber.: C 51,40 H 5,20 N 4,28 S 9,78

Gef.: C 51,23 H 5,26 N 4,29 S 9,86

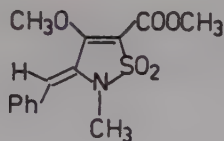
UV: 210 (3,89) nm

IR: 1750, 1720 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7,50 (s, 5H), 4,81-4,00 (m, 3H), 3,91 (s, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,41, 2,88 (s, 1H), 2,98 (s, 3H)

MS: 327 (M^+)

(Z)-3-Benzyliden-2,3-dihydro-4-methoxy-2-methyl-isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (7a)



1,48 g (5 mmol) 5 werden in 20 ml Ether suspendiert und solange mit etherischer Diazomethanlösung versetzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Beim Einengen unter vermindertem Druck fällt 7a aus

Ausbeute: 1,24 g (80%)

1,40 g (5 mmol) 85 werden in 10 ml Orthokohlensäuretetramethylester 10 min unter Rückfluß erhitzt. Anschließend dampft man ein.

Ausbeute: 1,31 g (85%)

Gelbe Kristalle, Smp. 132 °C (aus Methanol)

$C_{14}H_{15}NO_5S$ (309,30)

Ber.: C 54,39 H 4,85 N 4,53 S 10,37

Gef.: C 54,45 H 4,88 N 4,49 S 10,17

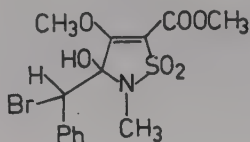
UV: 206, 236, 331 (4,31) nm

IR: 1710, 1590 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7,61-7,27 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,87 (s, 3H)

MS: 309 (M^+)

6. 3-(α -Brombenzyl)-2,3-dihydro-3-hydroxy-4-methoxy-2-methyl-
isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (8a)



1,55 g (5 mmol) 7a werden in einem Gemisch aus 15 ml Aceton und 5 ml Wasser gelöst. Dazu tropft man eine Lösung von 0,89 g (5 mmol) N-Bromsuccinimid in Aceton und rührt 1 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird das organische Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Äthylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisiert bei Zugabe von Ether.

Farblose Kristalle, Smp. 165 °C (aus Ether/Methanol)

Ausbeute: 1,42 g (70%)

$C_{14}H_{16}NO_6SBr$ (406,21)

Ber.: C 41,37 H 3,94 N 3,44 S 7,86 Br 19,70

Gef.: C 41,42 H 4,01 N 3,53 S 7,88 Br 19,57

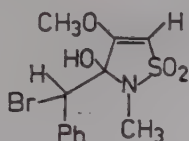
UV: 208, 237 (4,12) nm

IR: 3400, 1730, 1640 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 8,08 (s, 2H, D_2O), 7,71-7,20 (m, 10H),
5,47 und 5,35 (s, 1H), 4,24 und 4,02 (s, 3H),
3,87 und 3,72 (s, 3H), 3,00 und 2,02 (s, 3H)

MS: 406 (M^+)

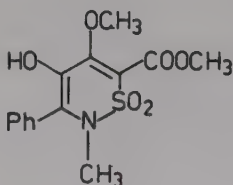
3-(α -Brombenzyl)-2,3-dihydro-3-hydroxy-4-methoxy-2-methyl-
isothiazol-1,1-dioxid (8b)



Herstellung erfolgt analog 8a aus 1,26 g (5 mmol) 7b ¹⁹⁾
0,89 g (5 mmol) N-Bromsuccinimid.
blose Kristalle, Smp. 141 °C (aus Diisopropylether/Methanol)
beute: 1,22 g (70,0)

^{14}N NMR (346,04)
.: C 41,38 H 4,02 N 4,02 S 9,20 Br 22,99
.: C 41,39 H 3,93 N 4,00 S 9,15 Br 22,79
226 (4,09) nm
3380, 3100, 1640 cm^{-1}
(d_6 -DMSO): 7,80-7,25 (m, 5H), 6,15 (s, 1H), 5,20 (s, 1H),
3,93 (s, 3H), 2,20 (s, 3H)
348 (H^+)

8. 4-Hydroxy-5-methoxy-2-methyl-3-phenyl-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (9a)



0,81 g (2 mmol) 8a werden mit 0,69 g (4 mmol) Silbernitrat in 20 ml Isopropanol 30 min unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das ausgefallene Silberbromid abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittelsystem I).

Farblose Kristalle, Smp. 182 °C

Ausbeute: 0,16 g (25%), grüne FeCl₃-Reaktion

C₁₄H₁₅NO₆S (325,29)

Ber.: C 51,69 H 4,62 N 4,31 S 9,85

Gef.: C 51,68 H 4,71 N 4,27 S 9,81

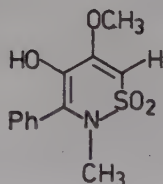
UV: 206, 237, 350 (4,09) nm

IR: 3410, 1710 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 7,85-7,40 (m, 5H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,80 (s, 3H)

MS: 325 (M⁺)

4-Hydroxy-5-methoxy-2-methyl-3-phenyl-2H-1,2-thiazin-1,1-dioxid (9b)



Herstellung erfolgt analog 9a oder 15 aus 1,04 g (3 mmol) 8b.

lose Kristalle, Smp. 205 °C (aus Isopropanol)

beute: 0,16 g (20%), grüne FeCl₃-Reaktion

¹³C NMR (267,14)

: C 53,93 H 4,87 N 5,25 S 11,99

: C 53,91 H 4,89 N 5,28 S 12,05

226, 308 (4,17) nm

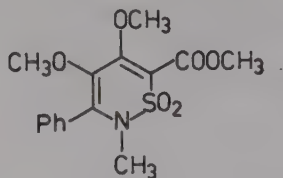
3400, 3060, 1635 cm⁻¹

(d₆-DMSO): 9,08 (s, 1H, D₂O), 7,89-7,32 (m, 5H), 3,91

(s, 3H), 2,73 (s, 3H)

267 (M⁺)

10. 4,5-Dimethoxy-2-methyl-3-phenyl-2H-1,2-thiazin-6-carbon-
säuremethylester-1,1-dioxid (10a)



0,65 g (2 mmol) 9 werden in Ether suspendiert, einige Tropfen Methanol zugefügt und solange mit etherischer Diazomethanlösung versetzt, bis die gelbe Farbe bestehen bleibt. Danach entfernt man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck, wobei 10 ausfällt.

Farblose Kristalle, Smp. 110 °C (aus Ether)

Ausbeute: 0,54 g (80%)

C₁₅H₁₇NO₆S

(339,32)

Ber.:

C 53,09 H 5,01 N 4,13 S 9,44

Gef.:

C 53,06 H 5,05 N 4,07 S 9,46

UV:

206, 237, 345 (4,12) nm

IR:

2940, 1710 cm⁻¹

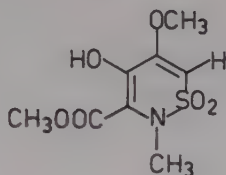
NMR (CDCl₃):

7,82-7,38 (m, 5H), 4,12 (s, 3H), 3,95 (s, 3H),
3,37 (s, 3H), 3,00 (s, 3H)

MS:

339 (M⁺)

4-Hydroxy-5-methoxy-2-methyl-2H-1,2-thiazin-3-carbonsäure-methylester-1,1-dioxid (14)



56 g (2 mmol) 11 ¹⁹⁾ werden in 3 ml Dimethylformamid gelöst und langsam zu einer Suspension von 0,06 g (2 mmol) Natriumhydrid (80%) in 3 ml Dimethylformamid getropft. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Eiskühlung in 1 ml 2n Salzsäure eingetropft, wobei 14 ausfällt. Rohlose Kristalle, Smp. 167 °C (aus Diisopropylether/Methanol) Erbeute: 0,075 g (15%), rote FeCl₃-Reaktion

11 NO₆S

(249,08)

.. C 38,55 H 4,42 N 5,62 S 12,85

.. C 38,54 H 4,40 N 5,55 S 12,75

208, 286 (4,07) nm

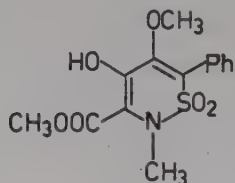
3600-2800, 3080, 1675, 1610 cm⁻¹

(d₆-DMSO): 11,21 (s, 1H, D₂O), 6,85 (s, 1H), 3,93 (s, 3H),

3,80 (s, 3H), 2,97 (s, 3H)

249 (M⁺)

12. 4-Hydroxy-5-methoxy-2-methyl-6-phenyl-2H-1,2-thiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (15)



0,81 g (2 mmol) 12 ¹⁹⁾ werden in 4 ml Dimethylsulfoxid gelöst und langsam zu einer Suspension von 0,06 g (2 mmol) Natriumhydrid in 4 ml Dimethylsulfoxid getropft. Das Reaktionsgemisch wird noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann unter Eiskühlung in 10 ml 2n Salzsäure eingetropft, wobei 15 ausfällt. Farblose Kristalle, Smp. 127 °C (aus Methanol)

Ausbeute: 0,39 g (60%), rote FeCl₃-Reaktion

C₁₄H₁₅NO₆S (325,14)

Ber.: C 51,70 H 4,62 N 4,31 S 9,85

Gef.: C 51,95 H 4,62 N 4,97 S 9,96

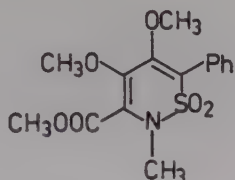
UV: 208 (4,01), 315 nm

IR: 3600-2600, 1740, 1660, 1610 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 8,00-7,48 (m, 10 H), 4,12 (s, 3H), 4,00, 3,82 (s, 3H), 3,19, 3,08 (s, 3H)

MS: 325 (M⁺)

4,5-Dimethoxy-2-methyl-6-phenyl-2H-1,2-thiazin-3-carbonsäure-methylester-1,1-dioxid (16)



55 g (2 mmol) 15 werden in 10 ml Methanol suspendiert und so-
 ge mit etherischer Diazomethanlösung versetzt, bis die gelbe
 be bestehen bleibt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält
 einen öligen Rückstand, der beim Aufnehmen in Methanol
 e kristallisiert.

oblose Kristalle, Smp. 118 °C (aus Methanol)

teute: 0,51 g (75%)

$\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}$ (339,15)

.: C 53,10 H 5,01 N 4,12 S 9,44

.: C 52,93 H 5,03 N 4,08 S 9,37

207 (4,07), 311 nm

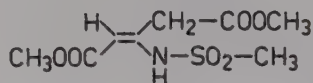
2940, 1730, 1615 cm^{-1}

(CDCl_3): 7,53 (s, 5H), 4,00 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,79

(s, 3H), 3,22 (s, 3H)

339 (m^+)

14. (Z)-3-(Methansulfonamido)-2-penten-dicarbonsäuredimethylester (17)



0,95 g (10 mmol) Methansulfonamid, 1,74 g (10 mmol) Acetondicarbonsäuredimethylester und 0,52 g (3 mmol) p-Toluolsulfonsäure werden in 50 ml Benzol 3 d am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird einmal mit 10 ml Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft, wobei man einen öligen Rückstand erhält.

Farblose Kristalle, Smp. 86 °C (aus Isopropanol)

Ausbeute: 0,94 g (40%)

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_6\text{S}$ (251,20)

Ber.: C 38,26 H 5,18 N 5,57 S 12,77

Gef.: C 38,25 H 5,20 N 5,54 S 12,70

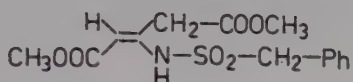
UV: 255 (4,14) nm

IR: 3200-2900, 1730, 1670, 1635 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 10,80 (s, 1H, D_2O), 5,14 (s, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,65 (s, 2H), 3,20 (s, 3H)

MS: 251 (M^+)

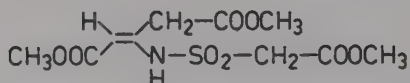
(Z)-3-(Phenylmethansulfonamido)-2-penten-dicarbonsäuredi-
methylester (18)



Herstellung erfolgt analog 17 aus 1,71 g (10 mmol) Phenyl-
methansulfonamid, 1,74 g (10 mmol) Acetondicarbonsäuredimethyl-
ester und 0,52 g (3 mmol) p-Toluolsulfonsäure. Üliger Rückstand.
blose Kristalle, Smp. 117 °C (aus Isopropanol)
beute: 1,31 g (40%)

$\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}$ (327,28)
.: C 51,40 H 5,19 N 4,28 S 9,80
.: C 51,69 H 5,14 N 4,35 S 9,75
214, 257 (4,16) nm
3200-2900, 1740, 1670, 1620 cm^{-1}
(CDCl_3): 10,68 (s, 1H, D_2O), 7,48 (s, 5H), 5,08 (s, 1H),
4,58 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,40
(s, 2H)
327 (M^+)

16. (Z)-3-(Methoxycarbonylmethansulfonamido)-2-penten-dicarbon-
säuredimethylester (19)



Die Herstellung erfolgt analog 17 aus 1,53 g (10 mmol) Sulfamoyl-essigsäuremethylester, 1,74 g (10 mmol) Acetondicarbonsäuredimethylester und 0,52 g (3 mmol) p-Toluolsulfonsäure. Öliger Rückstand.

Farblose Kristalle, Smp: 72 °C (aus Methanol)

Ausbeute: 0,92 g (30%)

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_8\text{S}$ (309,08)

Ber.: C 38,83 H 4,85 N 4,53 S 10,38

Gef.: C 38,82 H 4,85 N 4,51 S 10,57

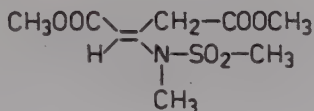
UV: 254 (4,12) nm

IR: 3200-2900, 1735, 1725, 1680, 1630 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 11,35 (s, 1H, D_2O), 5,21 (s, 1H), 4,45 (s, 2H),
3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (s, 3H)

MS: 309 (M^+)

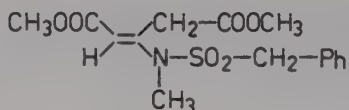
(E)-3-[(N-Methyl)-methansulfonamido]-2-penten-dicarbonsäure-
dimethylester (20)



26 g (5 mmol) 17 werden in 30 ml Toluol gelöst, mit 0,15 g (5 mmol) Triumhydrid (80%) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird zu der entstandenen Suspension ein Überschuß Dimethylsulfat gegeben und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und einmal mit 2n Ammoniak und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei ein öliges Rückstand erhält, der langsam kristallisiert. Farblose Kristalle, Smp. 97 °C (aus Isopropanol)
Ausbeute: 0,53 g (40%)

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{S}$ (265,22)
C 40,75 H 5,66 N 5,28 S 12,10
C 40,72 H 5,64 N 5,25 S 12,15
207, 253 (4,10) nm
3000, 2950, 1700, 1640, 1615 cm^{-1}
(CDCl_3): 5,82 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,20 (s, 3H), 3,00 (s, 3H)
265 (M^+)

18. (E)-3-[(N-Methyl)-phenylmethansulfonamido]-2-penten-dicarbon-
säuredimethylester (21)



Die Herstellung erfolgt analog 20 aus 1,64 g (5 mmol) 18.

Farblose Kristalle, Smp. 110 °C (aus Isopropanol)

Ausbeute: 0,68 g (40%)

$$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{S} \quad (341,32)$$

Ber.: C 52,79 H 5,57 N 4,11 S 9,38

Gef.: C 52,84 H 5,61 N 4,23 S 9,36

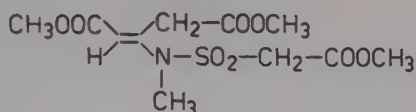
UV: 210, 257 (4,19) nm

IR: 1740, 1710, 1615 cm^{-1}

NMR (CDCl₃): 7,44 (s, 5H), 5,70 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,98 (s, 3H)

MS: 341 (M^+)

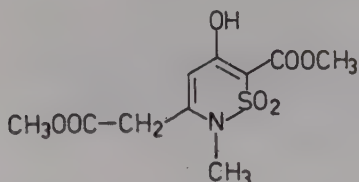
1. (E)-3-[(N-Methyl)-methoxycarbonylmethansulfonamido]-2-penten-
dicarbonsäuredimethylester (22)



55 g (5 mmol) 19 werden in 20 ml Methanol gelöst und solange
et etherischer Diazomethanlösung versetzt, bis die gelbe Farbe
stehen bleibt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter ver-
ändertem Druck erhält man einen öligen Rückstand, der nach Zu-
be von Diisopropylether bei -18 °C langsam kristallisiert.
rblose Kristalle, Smp. 42 °C (aus Diisopropylether)
sbeute: 1,21 g (75%)

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}$ (323,09)
r.: C 40,86 H 5,26 N 4,33 S 9,91
f.: C 40,62 H 5,16 N 4,32 S 10,12
: 206, 251 (4,12) nm
: 1735, 1700, 1695, 1615 cm^{-1}
R (CDCl_3): 6,14 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,87
(s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,33 (s, 3H)
: 323 (M^+)

20. 5-Hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-2-methyl-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (23)



- a) 1,62 g (5 mmol) 22 werden mit einer Lösung von 0,12 g (5 mmol) Natrium in 30 ml trockenem Methanol versetzt und 45 min unter Rückfluß erhitzt. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck, löst den Rückstand in wenig Wasser, säuert an und schüttelt mit Methylenchlorid aus. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man einen öligen Rückstand erhält, der bei Zugabe von Ethanol kristallisiert.

Ausbeute: 0,80 g (55%)

- b) 1,39 g (5 mmol) 25 werden in 10 ml trockenem Dimethoxyethan zusammen mit 0,53 g (5 mmol) Orthoameisensäuretrimethylester gelöst und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Danach dampft man zur Trockene ein.

Ausbeute: 1,16 g (80%)

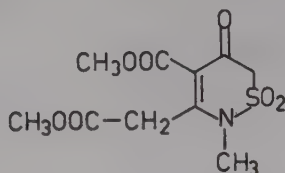
- c) 1,39 g (5 mmol) 25 werden in 5 ml Orthokohlensäuretetramethylester 10 min unter Rückfluß erhitzt. Danach dampft man zur Trockene ein.

Ausbeute: 1,16 g (80%)

Farblose Kristalle, Smp. 130 °C (aus Ethanol), orangefarbene FeCl_3 -Reaktion

$\text{H}_{13}\text{NO}_7\text{S}$ (291,08)
.: C 41,23 H 4,47 N 4,81 S 10,99
.: C 41,30 H 4,57 N 4,90 S 11,04
209, 257, 326 (4,07) nm
3400-2700, 1725, 1640, 1600 cm^{-1}
(CDCl_3): 12,60 (s, breit, 1H, D_2O), 5,70 (s, 1H), 4,00
(s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,43
(s, 3H)
291 (M^+)

21. 5,6-Dihydro-3-methoxycarbonylmethyl-2-methyl-5-oxo-2H-1,2-thiazin-4-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (24)



24 fällt bei -18°C aus der Mutterlauge von 23 ölig aus. Nach Abdekantieren des Ethanols und Zugabe von Ether tritt Kristallisation ein.

Farblose Kristalle, Smp. 110°C (aus Diisopropylether/Methanol)

Ausbeute: 0,22 g (15%), hellbraune FeCl_3 -Reaktion

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_7\text{S}$ (291,08)

Ber.: C 41,23 H 4,47 N 4,81 S 10,99

Gef.: C 41,33 H 4,44 N 4,89 S 11,14

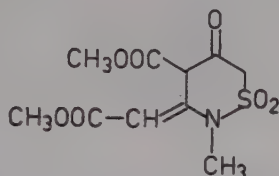
UV: 212, 304 (4,04) nm

IR: 2950, 2920, 1745, 1735, 1680 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 4,27 (s, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,74 (s, 2H), 3,40 (s, 3H)

MS: 291 (M^+)

3,4,5,6-Tetrahydro-3-methoxycarbonylmethylen-2-methyl-5-oxo-
1,2-thiazin-4-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (24a)



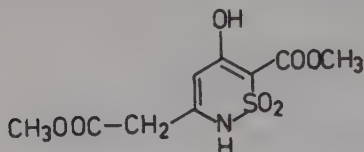
entsteht bei der Herstellung von 23, wenn man die Reaktions-
zeit auf 20 min verkürzt, und kann analog 24 aus der Mutterlauge
von 23 isoliert werden. Beim Umkristallisieren geht 24a leicht in
24 über. Die Identifizierung erfolgte daher nur auf spektrosko-
pischen Wege:

2950, 2910, 1750, 1735, 1700 cm^{-1}

(CDCl_3): 6,40 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,84
(s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,35 (s, 3H)

291 (M^+)

23. 5-Hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-2H-1,2-thiazin-6-carbon-säuremethylester-1,1-dioxid (25)



1,55 g (5 mmol) 19 werden mit einer Lösung von 0,23 g (10 mmol) Natrium in 30 ml trockenem Methanol versetzt und 30 min unter Rückfluß erhitzt, wobei das Dinatriumsalz von 25 ausfällt. Man säuert mit stark saurem Kationenaustauscher an, filtriert ab und engt im Vakuum ein, wobei 25 ausfällt.

Farblose Kristalle, Smp. 135 °C (aus Methanol)

Ausbeute: 1,11 g (80%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

C₉H₁₁NO₇S (277,18)

Ber.: C 38,99 H 3,97 N 5,05 S 11,55

Gef.: C 38,98 H 3,99 N 5,03 S 11,51

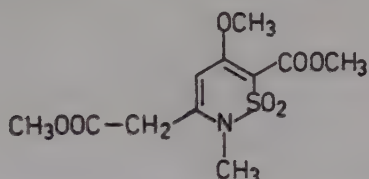
UV: 206, 255, 321 (4,09) nm

IR: 3300-2700, 3170, 1730, 1650, 1630 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 12,29 (s, breit, 1H, D₂O), 7,42 (s, breit, 1H, D₂O), 5,78 (s, 1H, D₂O!), 3,85 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,57 (s, 2H)

MS: 277 (M⁺)

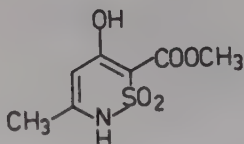
4. 5-Methoxy-3-methoxycarbonylmethyl-2-methyl-2H-1,2-thiazin-
6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (26)



46 g (5 mmol) 23 oder 1,39 g (5 mmol) 25 werden in 10 ml Methanol suspendiert und solange mit etherischer Diazomethanlösung versetzt, bis die gelbe Farbe bestehen bleibt. Danach entfernt man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält einen öligen Rückstand, der bei Zugabe von Ether kristallisiert.
Farblose Kristalle, Smp. 146 °C (aus Methanol)
Ausbeute: 0,90 g (65%)

$C_{15}H_{15}NO_7S$	(305,23)
Br.:	C 43,28 H 4,92 N 4,59 S 10,49
af.:	C 43,28 H 4,94 N 4,62 S 10,44
IR:	<u>208</u> (4,02), 266, 331 nm
IR:	1740, 1700, 1600 cm^{-1}
1H NMR ($CDCl_3$):	5,90 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,47 (s, 3H)
^{13}C NMR:	305 (M^+)

25. 5-Hydroxy-3-methyl-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-
1,1-dioxid (27)



1,39 g (5 mmol) 25 werden in 5 ml 2n Schwefelsäure 1 h unter Rückfluß erhitzt, wobei 27 analysenrein ausfällt.

Farblose Kristalle, Smp. 214 °C

Ausbeute: 0,93 g (85%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

C₇H₉NO₅S (219,16)

Ber.: C 38,36 H 4,11 N 6,39 S 14,61

Gef.: C 38,34 H 4,14 N 6,32 S 14,53

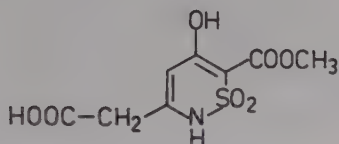
UV: 205, 251, 320 (4,06) nm

IR: 3300-2700, 1660, 1630 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 12,29 (s, breit, 1H, D₂O), 7,31 (s, breit, 1H, D₂O), 5,64 (s, 1H, D₂O!), 3,87 (s, 3H), 2,11 (s, 3H)

MS: 219 (M⁺)

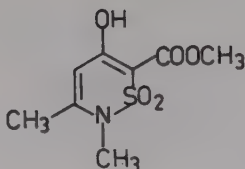
(5-Hydroxy-6-methoxycarbonyl-2H-1,2-thiazin-3-yl)-essigsäure-
1,1-dioxid (28)



9 g (5 mmol) 25 werden in 20 ml Methanol suspendiert und mit
ml 40%iger Kalilauge versetzt. Man läßt 1 h bei Raumtemperatur
stehen, saugt das ausgefallene Trikaliumsalz von 28 ab, sus-
pendiert es in Methanol und säuert mit stark saurem Kationen-
austauscher an. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum er-
hält man einen öligen Rückstand, der langsam kristallisiert.
Einfache Kristalle, Smp. 165 °C (aus Diisopropylether/Methanol)
Menge: 0,79 g (60%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

NO₂S (263,15)
: C 36,50 H 3,42 N 5,32 S 12,17
: C 36,25 H 3,61 N 5,23 S 12,01
205, 254, 324 (4,03) nm
3500-2400, 1725, 1655, 1625 cm⁻¹
(d₆-DMSO): 12,12 (s, breit, 1H, D₂O), 7,27 (s, breit, 1H,
D₂O), 5,78 (s, 1H, D₂O!), 3,89 (s, 3H), 3,48
(s, 2H)
263 (M⁺)

27. 5-Hydroxy-2,3-dimethyl-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (29)



a) 1,46 g (5 mmol) 23 oder 1,53 g (5 mmol) 26 werden in 10 ml 2n Schwefelsäure 1 h unter Rückfluß erhitzt, wobei 29 ausfällt.

Ausbeute: 0,87 g (75%)

b) 1,10 g (5 mmol) 27 werden in 10 ml Dimethoxyethan zusammen mit 0,53 g (5 mmol) Orthoameisensäuretrimethylester 2 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend dampft man zur Trockene ein.

Ausbeute: 0,82 g (70%)

c) 1,10 g (5 mmol) 27 werden in 10 ml trockenem Dimethoxyethan zusammen mit 0,60 g (5 mmol) Dimethylformamid-dimethylacetal 30 min unter Rückfluß erhitzt, wobei 29 ausfällt.

Ausbeute: 0,47 g (40%)

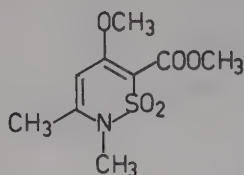
d) 1,10 g (5 mmol) 27 werden in 5 ml Orthokohlensäuretetramethylester 10 min unter Rückfluß erhitzt. Danach dampft man zur Trockene ein.

Ausbeute: 0,93 g (80%)

Farblose Kristalle, Smp. 180 °C (aus Methanol), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

$^{11}\text{NO}_5\text{S}$ (233,09)
 δ : C 41,20 H 4,72 N 6,00 S 13,73
 δ : C 41,20 H 4,81 N 6,00 S 13,82
 λ : 208, 253, 327 (4,09) nm
 ν : 3300-2700, 1650, 1610 cm^{-1}
 $\text{R (CDCl}_3\text{)}$: 12,66 (s, breit, 1H, D_2O), 5,70 (s, 1H), 4,03
(s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,33 (s, 3H)
 m/z : 233 (M^+)

28. 5-Methoxy-2,3-dimethyl-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (30)



1,10 g (5 mmol) 27 oder 1,17 g (5 mmol) 29 werden in 20 ml Methanol gelöst und solange mit etherischer Diazomethanlösung versetzt, bis die gelbe Farbe bestehen bleibt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man einen öligen Rückstand, der bei Zugabe von Ether kristallisiert.

Farblose Kristalle, Smp. 105 °C (aus Methanol)

Ausbeute: 0,74 g (60%)

$C_9H_{13}NO_5S$ (247,10)

Ber.: C 43,72 H 5,26 N 5,67 S 12,96

Gef.: C 43,73 H 5,46 N 5,63 S 12,99

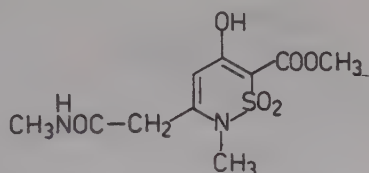
UV: 207, 261, 332 (4,01) nm

IR: 3120, 1680 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 5,78 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,33 (s, 3H)

MS: 247 (M^+)

- 5-Hydroxy-2-methyl-3-N-methylcarbamoylmethyl-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (31)



46 g (5 mmol) 23 werden in einer ethanolischen Methylaminlösung unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit stark saurem Ionenaustauscher angesäuert und unter vermindertem Druck eingengt, wobei 31 ausfällt.

farblose Kristalle, Smp. 215 °C (aus Ethanol)

Ernte: 1,02 g (70%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$

(290,22)

Calc.: C 41,38 H 4,83 N 9,66 S 11,03

Found: C 41,28 H 4,76 N 9,84 S 10,97

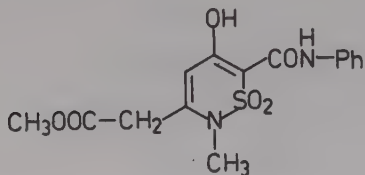
IR: 207, 260, 326 (4,05) nm

IR: 3300, 3200-2700, 1660, 1640, 1610 cm⁻¹

¹H NMR (d₆-DMSO): 8,11 (s, 1H, D₂O), 5,78 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,58 (d, 3H, nach D₂O-Austausch s, ³J = 4Hz)

290 (M⁺)

30. (5-Hydroxy-2-methyl-6-N-phenylcarbamoyl-2H-1,2-thiazin-3-yl)-
essigsäuremethylester-1,1-dioxid (32)



1,46 g (5 mmol) 23 werden zusammen mit 0,47 g (5 mmol) Anilin in 20 ml trockenem Xylol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fällt 32 aus.

Farblose Kristalle, Smp. 122 °C (aus Methanol)

Ausbeute: 1,23 g (70%), rote FeCl₃-Reaktion

C₁₅H₁₆N₂O₆S (352,12)

Ber.: C 51,14 H 4,55 N 7,95 S 9,10

Gef.: C 51,08 H 4,60 N 7,94 S 9,00

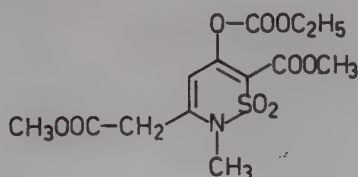
UV: 208, 228, 326 (4,26) nm

IR: 3600-2200, 3300, 1720, 1620 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 9,52 (s, 1H, D₂O), 7,81-7,10 (m, 5H), 6,05 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,40 (s, 3H)

MS: 352 (M⁺)

5-Ethoxycarbonyloxy-3-methoxycarbonylmethyl-2-methyl-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (33)



0,68 g (2 mmol) 23 werden zusammen mit 0,22 g (2 mmol) Chlor-
eisensäureethylester in 10 ml Dimethoxyethan gelöst. Dazu
gibt man langsam bei Raumtemperatur 0,20 g (2 mmol) Tri-
äthylamin. Man rührt noch 15 min, saugt das ausgefallene Tri-
äthylammoniumchlorid ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum.
Man erhält einen öligen Rückstand, der bei Zugabe von Ether
langsam kristallisiert.

farblose Kristalle, Smp. 82 °C (aus Ethanol)

Ernte: 0,55 g (75%)

$\text{H}_{17}\text{NO}_9\text{S}$ (364,10)

.: C 42,86 H 4,67 N 3,85 S 8,79

.: C 42,90 H 4,71 N 3,74 S 8,80

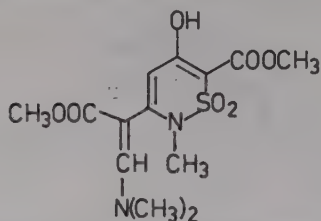
207, 247, 340 (4,03) nm

3000, 2980, 1780, 1740, 1720 cm^{-1}

(CDCl_3): 5,85 (s, 1H), 4,37 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80
(s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,32
(t, 3H)

364 (M^+)

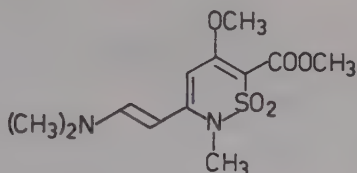
32. 5-Hydroxy-2-methyl-3-(1-methoxycarbonyl-2-dimethylaminovinyl)-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (34)



1,46 g (5 mmol) 23 werden zusammen mit mit 0,60 g (5 mmol) Dimethylformamid in Dimethylacetal in 10 ml trockenem Dimethoxyethan 20 min unter Rückfluß erhitzt. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck, wobei man einen öligen Rückstand erhält, der bei Zugabe von Ether kristallisiert. Beigefarbene Kristalle, Smp. 165 °C (aus Methanol)
Ausbeute: 1,04 g (60%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₇ S	(346,28)
Ber.:	C 45,09 H 5,20 N 8,09 S 9,25
Gef.:	C 45,00 H 5,24 N 8,11 S 9,21
UV:	205, <u>276</u> (4,38), 352 nm
IR:	2960, 1695, 1640, 1610 cm ⁻¹
NMR (CDCl ₃):	10,20 (s, breit, 1H, D ₂ O), 7,61 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,90 (s, 6H)
MS:	346 (M ⁺)

3. 5-Methoxy-2-methyl-3-(2-dimethylaminovinyl)-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (35)



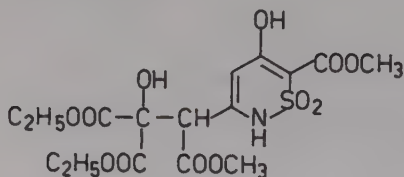
25 g (1 mmol) 30 werden zusammen mit 0,12 g (1 mmol) Dimethyl-
 armamiddimethylacetal in 10 ml trockenem Dimethoxyethan 20 min
 ter Rückfluß erhitzt. Danach entfernt man das Lösungsmittel im
 kuum und reinigt den Rückstand über eine Kieselgelsäule (Lauf-
 ttelsystem II).

elbe Kristalle, Smp. 205 °C (aus Essigester/Ethanol)

sbeute: 0,08 g (25%)

$C_{12}H_{18}N_2O_5S$	(302,13)
r.:	C 47,68 H 5,96 N 9,27 S 10,60
f.:	C 47,83 H 5,98 N 9,04 S 10,78
:	208, 258, <u>419</u> (4,62) nm
:	1680, 1625 cm^{-1}
R	
$CDCl_3/d_6-DMSO$:	7,52 (d, 1H, $^2J = 6$ Hz), 5,77 (s, 1H), 4,83 (d, 1H, $^2J = 6$ Hz), 3,91 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,10 (s, 3H)
:	302 (M^+)

34. Hydroxy-[(5-hydroxy-6-methoxycarbonyl-2H-1,2-thiazin-3-yl)-methoxycarbonylmethyl]-malonsäurediethylester-S,S-dioxid (36)



1,39 g (5 mmol) 25 werden mit 0,87 g (5 mmol) Mesoxalsäurediethylester in 30 ml Benzol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Danach entfernt man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck, wobei man einen öligen Rückstand erhält, der in Diisopropylether/Methanol aufgenommen wird. Bei -18 °C tritt langsam Kristallisation ein. Farblose Kristalle, Smp. 134 °C (aus Diisopropylether/Methanol) Ausbeute: 0,98 g (45%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

C₁₅H₁₉NO₁₂^S (437,25)

Ber.: C 42,57 H 4,66 N 3,10 S 7,10

Gef.: C 42,60 H 4,65 N 3,14 S 7,10

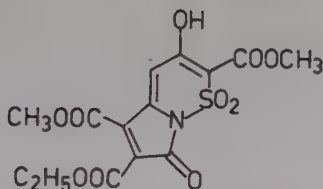
UV: 210 (4,18), 252, 356 nm

IR: 3380, 3220, 1740, 1730, 1645 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 12,73 (s, 1H, D₂O), 5,80 (s, 1H, D₂O!), 4,68-4,18 (m, 5H), 4,00 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,57-1,18 (m, 6H)

MS: 437 (M⁺)

5. 2,5-bis-(methoxycarbonyl)-3-hydroxy-7-oxo-7H-pyrrolo [1,2 b] [1,2] thiazin-6-carbonsäureethylester-1,1-dioxid (37)



92 g (2 mmol) 36 werden zusammen mit 0,17 g (1 mmol) p-Toluol-sulfonsäure in 30 ml Benzol 12 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Erkalten wird einmal mit 10 ml Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält einen öligen Rückstand, der bei Zugabe von wenig Ether kristallisiert.

gelbe Kristalle, Smp. 165 °C (aus Ethanol)

Ernte: 0,27 g (35%), rote FeCl₃-Reaktion

⁴H ¹³N ¹⁰S : (387,08)

er.: C 43,41 H 3,36 N 3,61 S 8,27

er.: C 43,49 H 3,38 N 3,61 S 8,11

: 209 (4,01), 258, 388 nm

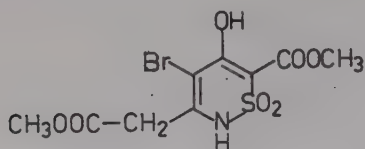
: 3300-2800, 1760, 1750, 1720, 1670, 1650 cm⁻¹

R (CDCl₃): 13,18 (s, 1H, D₂O), 6,80 (s, 1H), 4,47 (q, 2H),

4,08 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 1,39 (t, 3H)

: 387 (M⁺)

36. 4-Brom-5-hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (38)



1,39 g (5 mmol) 25 werden in 25 ml Methylenchlorid gelöst und solange eine Lösung von Brom in Methylenchlorid zugetropft, bis keine Entfärbung mehr auftritt. Danach entfernt man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck, wobei man einen öligen Rückstand erhält, der bei Zugabe von Diisopropylether kristallisiert.

Farblose Kristalle, Smp. 124 °C (aus Diisopropylether/Methanol)

Ausbeute: 1,07 g (60%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

C₉H₁₀NO₇SBr (356,08)

Ber.: C 30,34 H 2,81 N 3,93 S 8,99 Br 22,44

Gef.: C 30,28 H 2,89 N 3,93 S 9,07 Br 19,77

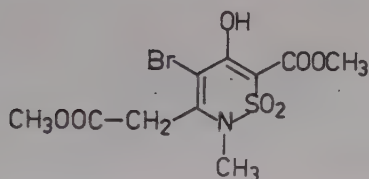
UV: 204, 258, 324 (3,99) nm

IR: 3240, 3100-2700, 1745, 1665, 1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 11,83 (s, breit, 1H, D₂O), 7,39 (s, breit, 1H, D₂O), 4,08 (s, 3H), 3,87 (s, 5H)

MS: 356 (M⁺)

17. 4-Brom-5-hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-2-methyl-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (39)



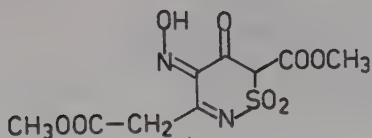
Die Herstellung erfolgt analog 38 aus 1,46 g (5 mmol) 23. Man erhält einen öligen Rückstand, der bei Zugabe von Ethanol kristallisiert.

farblose Kristalle, Smp. 162 °C (aus Diisopropylether/Ethanol)

Ausbeute: 1,10 g (60%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

¹ H NMR	(370,08)
Br.: C	32,43 H 3,24 N 3,78 S 8,65 Br 21,62
Br.: C	32,37 H 3,23 N 3,77 S 8,57 Br 21,81
IR	212, 272, <u>332</u> (4,09) nm
IR	3300-2400, 1735, 1645, 1590 cm ⁻¹
IR (CDCl ₃):	13,50 (s, 1H, D ₂ O), 4,05 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,50 (s, 3H)
MS	370 (M ⁺)

38. 5,6-Dihydro-4-hydroxyimino-3-methoxycarbonylmethyl-5-oxo-4H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (40)



1,39 g (5 mmol) 25 werden in 10 ml Wasser suspendiert und mit einigen Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt. Dazu tropft man langsam unter Eiskühlung die Lösung von 0,35 g (5 mmol) Natriumnitrit in wenig Wasser. Nach vollständiger Zugabe fällt 40 aus.

Hellgelbe Kristalle, Smp. 260 °C (Zers.) (aus Methanol/Wasser)

Ausbeute: 1,22 g (80%), braune FeCl₃-Reaktion

C₉H₁₀N₂O₈S (306,16)

Ber.: C 35,29 H 3,26 N 9,15 S 10,45

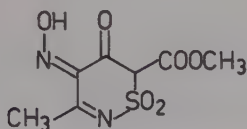
Gef.: C 30,48 H 2,79 N 7,91 S 10,11

UV: 220, 265 (4,15), 345 nm

IR: 2940, 1765, 1745, 1710, 1635 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 20,15 (s, 1H, D₂O), 3,80 (s, 2H), 3,68 (s, 7H, nach D₂O 6H)

- 5,6-Dihydro-4-hydroxyimino-3-methyl-5-oxo-4H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (41)



Herstellung erfolgt analog 40 aus 1,10 g (5 mmol) 27 und 0,35 g (5 mmol) Natriumnitrit.

gelbe Kristalle, Smp. 260 °C (Zers.) (aus Methanol)

Probe: 0,99 g (80%), braune FeCl₃-Reaktion

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (248,08)

Calcd.: C 33,87 H 3,23 N 11,29 S 12,90

Found: C 31,12 H 2,85 N 10,34 S 11,91

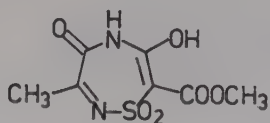
IR (KBr): 215, 262 (4,15), 341 nm

IR (KBr): 1700, 1650, 1620 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO): 20,20 (s, 1H), 3,67 (s, 4H, nach D₂O 3H)

2,21 (s, 3H)

40. 4,5-Dihydro-6-hydroxy-3-methyl-4-oxo-1,2,5-thiadiazepin-7-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (42)



0,5 g (2 mmol) 41 werden unter Eiskühlung mit 3 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 5 min gerührt. Anschließend gießt man das Reaktionsgemisch auf Eis, wobei 42 ausfällt.

Farblose Kristalle, Smp. 186 °C (aus Essigester)

Ausbeute: 0,30 g (60%), braune FeCl₃-Reaktion

C₇H₈N₂O₆S

(248,08)

Ber.:

C 33,87 H 3,22 N 11,28 S 12,90

Gef.:

C 33,84 H 3,33 N 11,25 S 12,80

UV:

214, 263 (4,13), 334 nm

IR:

3250, 3200-2500, 1650, 1620 cm⁻¹

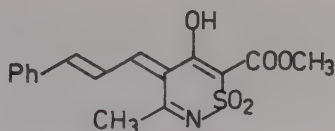
NMR (d₆-DMSO):

8,18 (s, breit, D₂O), 3,78 (s, -3H), 2,48 (s, 3H)

MS:

248 (M⁺)

1. 4-Cinnamyliden-5-hydroxy-3-methyl-4H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (43)



1,66 g (3 mmol) 27 werden mit 0,40 g (3 mmol) Zimtaldehyd und 0,08 g (1 mmol) Ammoniumacetat in 10 ml Eisessig 12 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei 43 ausfällt.

rangefarbene Kristalle, Smp. 214 °C (aus Acetonitril)

usbeute: 0,60 g (60%), braune FeCl₃-Reaktion

$C_{16}H_{15}NO_5S$ (333,17)

er.: C 57,66 H 4,50 N 4,20 S 9,61

ef.: C 57,70 H 4,62 N 4,14 S 9,32

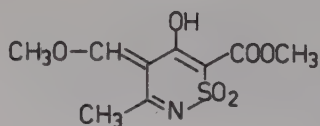
λ : 208, 399 (4,40) nm

ν : 1640, 1615, 1600, 1585 cm⁻¹

IR (CF₃COOD): 9,10-8,00 (m, 3H), 7,90-7,35 (m, 5H), 4,10 (s, 3H), 2,72 (s, 3H)

λ : 333 (M⁺)

42. 5-Hydroxy-4-methoxymethylen-3-methyl-4H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (44)



0,66 g (3 mmol) 27 werden in 10 ml Orthoameisensäuretrimethylester 30 min unter Rückfluß erhitzt, wobei 44 ausfällt.

Farblose Kristalle, Smp. 227 °C (aus Acetonitril)

Ausbeute: 0,39 g (50%), braune FeCl₃-Reaktion

C₉H₁₁NO₆S (261,09)

Ber.: C 41,38 H 4,21 N 5,36 S 12,16

Gef.: C 41,36 H 4,28 N 5,45 S 12,57

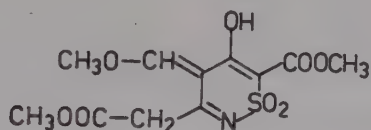
UV: 209, 256, 319 (4,03) nm

IR: 1650, 1625, 1580 cm⁻¹

NMR (CF₃COOD): 10,10 (s, 1H), 4,10 (s, 6H), 2,75 (s, 3H)

MS: 261 (M⁺)

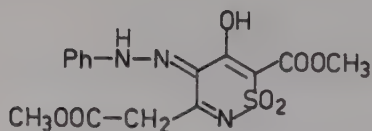
3. 5-Hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-4-methoxymethylen-4H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (45)



3,39 g (5 mmol) 25 werden in 10 ml Orthoameisensäuretrimethylester
h bei 60 °C gerührt, wobei 45 langsam ausfällt.
farblose Kristalle, Smp. 172 °C (aus Orthoameisensäuretrimethylester)
Ausbeute: 0,72 g (45%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

¹H, ¹³C NMR (319,09)
er.: C 41,38 H 4,07 N 4,39 S 10,03
ef.: C 41,58 H 4,12 N 4,27 S 9,85
V: 210, 244, 288 (4,20), 326 nm
R: 3200-2400, 1740, 1660, 1620 cm⁻¹
MR (CDCl₃): 13,63 (s, breit, 1H, D₂O), 10,10 und 8,18 (s, 1H),
4,33 (s, 3H), 4,08 (s, 6H), 3,90 und 3,52 (s, 2H),
3,83 und 3,78 (s, 3H)
S: 319 (M⁺)

44. 5-Hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-4-phenylhydrazono-4H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (46)



Zu einer Suspension von 0,83 g (3 mmol) 25 in 10 ml Wasser wird langsam eine Lösung von 0,28 g (3 mmol) Anilin in 5 ml 20%iger Salzsäure, die bei 5 °C mit 0,21 g (3 mmol) Natriumnitrit versetzt wurde, getropft. Nach vollständiger Zugabe rührt man noch 1 h bei Raumtemperatur, wobei sich 46 abscheidet.

Gelbe Kristalle, Smp. 200 °C (aus Methanol/Acetonitril)

Ausbeute: 0,80 g (70%), braune FeCl₃-Reaktion

C₁₅H₁₅N₃O₇S (381,28)

Ber.: C 47,24 H 3,94 N 11,02 S 8,40

Gef.: C 47,34 H 3,94 N 10,54 S 7,94

UV: 207, 251, 302, 409 (4,46) nm

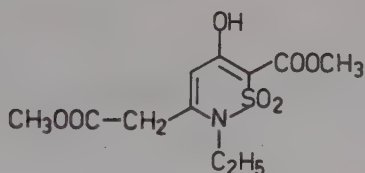
IR: 3240, 1730, 1620 cm⁻¹

NMR

(CDCl₃/d₆-DMSO): 12,50 (s, 1H, D₂O), 7,52 (s, 5H), 6,36 (s, 1H, D₂O), 4,08 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 3,77 (s, 3H)

MS: 381 (M⁺)

45. 2-Ethyl-5-hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-2H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (47)



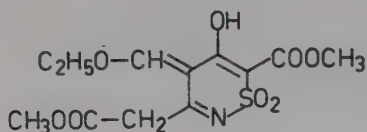
1,39 g (5 mmol) 25 werden in 3 ml Orthokohlensäuretetraethylester 5 min bei 100 °C gehalten. Nach dem Abkühlen setzt man 20 ml Diisopropylether zu. Dabei fällt 47 ölig aus. Bei -18 °C tritt langsam Kristallisation ein.

Farblose Kristalle, Smp. 38 °C (aus Diisopropylether)

Ausbeute: 0,92 g (60%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

$C_{11}H_{15}NO_7S$	(305,11)
Ber.:	C 43,28 H 4,92 N 4,59 S 10,49
Gef.:	C 43,37 H 4,88 N 4,55 S 10,50
UV:	205, 261, <u>324</u> (4,06) nm
IR:	3200-2700, 2960, 1735, 1660, 1620 cm ⁻¹
NMR (CDCl ₃):	15,42 (s, 1H, D ₂ O), 5,73 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (q, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 1,21 (t, 3H)
MS:	305 (M ⁺)

46. 4-Ethoxymethylen-5-hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-4H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (48)



1,39 g (5 mmol) 25 werden in 10 ml Orthoameisensäuretriethylester 10 min bei 100 °C gerührt, wobei 48 ausfällt.

Farblose Kristalle, Smp. 155 °C (aus Orthoameisensäuretriethylester)

Ausbeute: 1,25 g (75%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

C₁₂H₁₅NO₈S (333,12)

Ber.: C 43,24 H 4,50 N 4,20 S 9,61

Gef.: C 43,17 H 4,57 N 4,19 S 9,65

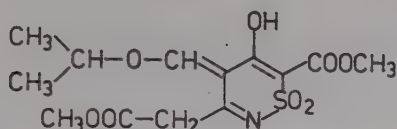
UV: 205, 251, 290 (4,15), 326 nm

IR: 3200-2400, 1750, 1650, 1630 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 13,20 (s, 1H, D₂O), 9,62 und 8,22 (s, 1H), 4,50 (q, 2H), 4,05 und 4,00 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,67 und 3,63 (s, 3H), 1,41 (t, 3H)

MS: 333 (M⁺)

47. 5-Hydroxy-4-isopropoxymethylen-3-methoxycarbonylmethyl-4H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (49)



0,64 g (2 mmol) 45 werden in 10 ml Isopropanol kurz zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fällt 49 aus.

Farblose Kristalle, Smp. 152 °C (aus Isopropanol)

Ausbeute: 0,62 g (90%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

C₁₃H₁₇NO₈S (347,11)

Ber.: C 44,96 H 4,90 N 4,03 S 9,22

Gef.: C 44,92 H 4,84 N 4,10 S 9,25

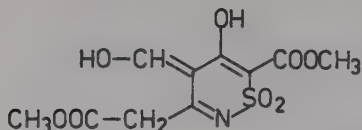
UV: 207, 244, 286 (4,28), 322 nm

IR: 3200-2400, 1720, 1650, 1620 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 13,60 (s, 1H, D₂O), 10,15 und 8,27 (s, 1H), 4,89-4,33 (m, 1H), 4,12 und 4,02 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,80 und 3,73 (s, 3H), 1,48 und 1,24 (d, 6H)

MS: 347 (M⁺)

48. 5-Hydroxy-4-hydroxymethylen-3-methoxycarbonylmethyl-4H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (50)



0,32 g (1 mmol) 45 werden in 5 ml 20%iger Salzsäure suspendiert und 30 min bei Raumtemperatur gerührt, wobei 50 analysenrein ausfällt.

Farblose Kristalle, Smp. 116 °C

Ausbeute: 0,23 g (75%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

C₁₀H₁₁NO₈S (305,08)

Ber.: C 39,34 H 3,61 N 4,59 S 10,49

Gef.: C 39,29 H 3,58 N 4,39 S 10,35

UV: 206, 249, 289 (4,16), 326 nm

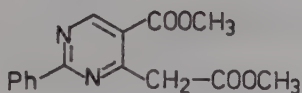
IR: 3100-2400, 1720, 1660, 1620 cm⁻¹

NMR

(CDCl₃/d₆-DMSO): 9,77 (s, 1H), 6,67 (s, breit, D₂O), 3,96 (s, 3H)
3,90 (s, 2H), 3,70 (s, 3H)

MS: 305 (M⁺)

49. 4-Methoxycarbonylmethyl-2-phenyl-pyrimidin-5-carbonsäure-methylester (51)



0,32 g (1 mmol) 45, 0,16 g (1 mmol) Benzamidinhydrochlorid und 0,20 g (2 mmol) Triethylamin werden in 10 ml Methanol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck, wobei man einen öligen Rückstand erhält, der bei Zugabe von Isopropanol kristallisiert.

Farblose Kristalle, Smp. 103 °C (aus Isopropanol)

Ausbeute: 0,14 g (50%)

$C_{15}H_{14}N_2O_4$ (286,11)

Ber.: C 62,93 H 4,90 N 9,79

Gef.: C 62,99 H 4,88 N 9,87

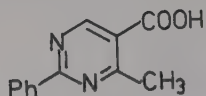
UV: 208, 280 (4,42) nm

IR: 1730 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 9,33 (s, 1H), 8,80-8,48 (m, 2H), 7,73-7,36 (m, 3H), 4,34 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,73 (s, 3H)

MS: 286 (M^+)

50. 4-Methyl-2-phenyl-pyrimidin-5-carbonsäure (52) ³⁸⁾



0,29 g (1 mmol) 51 werden in 10 ml 10%iger Schwefelsäure 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man die Lösung unter Eiskühlung vorsichtig mit 2n Kalilauge, bis 52 ausfällt.

Farblose Kristalle, Smp. 241 °C (aus Acetonitril)

Ausbeute: 0,13 g (60%)

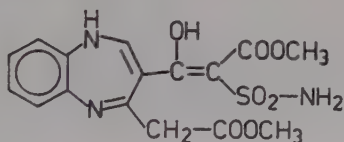
$C_{12}H_{10}N_2O_2$ (214,10)

IR: 3200-2300, 1690 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 8,90 (s, 1H), 8,30-8,05 (m, 2H), 7,85-7,62 (m, 3H), 2,88 (s, 3H)

MS: 214 (m^+)

51. 3-Hydroxy-3-(4-methoxycarbonylmethyl-1H-benzo-1,5-diazepin-3-yl)-2-sulfamoyl-propensäuremethylester (53)



0,32 g (1 mmol) 45 und 0,11 g (1 mmol) o-Phenylendiamin werden in 10 ml Methanol gelöst und 15 min bei Raumtemperatur gerührt, wobei 53 ausfällt.

Gelbe Kristalle, Smp. 235 °C (aus Acetonitril)

Ausbeute: 0,34 g (85%), braune FeCl₃-Reaktion

$C_{16}H_{17}N_3O_7S$

(395,15)

Ber.: C 48,60 H 4,30 N 10,63 S 8,10

Gef.: C 48,49 H 4,35 N 11,24 S 8,30

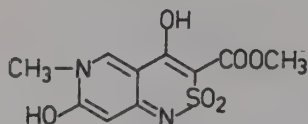
UV: 206, 236, 372 (4,31) nm

IR: 3400, 3350, 3320, 1725, 1630 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 8,52 (s, 1H), 7,76-6,78 (m, 4H), 5,30 (s, breit, D₂O), 4,20 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,83 (s, 3H)

MS: 395 (M⁺)

52. 4,7-Dihydroxy-6-methyl-6H-pyridino $\left[4,3\text{c}\right]\left[1,2\right]$ thiazin-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (54)



0,66 g (2 mmol) 48 werden in einer methanolischen Methylaminlösung gelöst und 30 min unter Rückfluß erhitzt, wobei sich das Methylammoniumsalz von 54 abscheidet. Nach dem Abkühlen setzt man stark sauren Kationenaustauscher zu, bis 54 auszufallen beginnt.

Farblose Kristalle, Smp. 260 °C (aus Methanol/Wasser)

Ausbeute: 0,49 g (85%), rote FeCl₃-Reaktion

C₁₀H₁₀N₂O₆S

(286,11)

Ber.:

C 41,95 H 3,50 N 9,79 S 11,19

Gef.:

C 41,98 H 3,50 N 9,75 S 10,99

UV:

212, 237, 263 (4,34), 331 nm

IR:

3200-2400, 1660, 1640, 1620 cm⁻¹

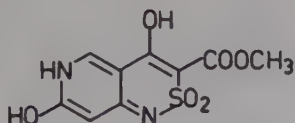
NMR (d₆-DMSO):

8,77 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,55 (s, breit, D₂O),
3,93 (s, 3H), 3,58 (s, 3H)

MS:

286 (M⁺)

53. 4,7-Dihydroxy-6H-pyridino [4,3 c] [1,2] thiazin-3-carbonsäure-methylester-2,2-dioxid (55)



Die Herstellung erfolgt analog 54 aus 0,66 g (2 mmol) 48 und methanolischer Ammoniaklösung.

Farblose Kristalle, Smp. 265 °C (aus Wasser)

Ausbeute: 0,44 g (80%), rote FeCl₃-Reaktion

C₉H₈N₂O₆S

(272,10)

Ber.: C 39,71 H 2,94 N 10,29 S 11,76

Gef.: C 39,61 H 3,24 N 10,09 S 11,84

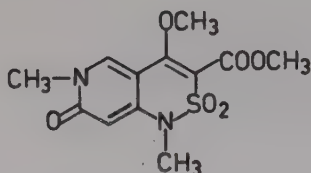
UV: 212, 236, 260 (4,30), 325 nm

IR: 3220, 3200-2400, 1660, 1630 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 8,30 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,60 (s, breit, D₂O), 3,91 (s, 3H)

MS: 272 (M⁺)

54. 6,7-Dihydro-4-methoxy-1,6-dimethyl-7-oxo-1H-pyridino^[4,3 c]
^[1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (56)



0,54 g (2 mmol) 54 oder 0,57 g (2 mmol) 55 werden in 20 ml Methanol suspendiert und solange mit etherischer Diazomethanlösung versetzt, bis die gelbe Farbe bestehen bleibt. Danach entfernt man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck, wobei 56 ausfällt.

Farblose Kristalle, Smp. 205 °C (aus Methanol)

Ausbeute: 0,44 g (70%)

C₁₂H₁₄N₂O₆S (314,13)

Ber.: C 45,85 H 4,45 N 8,92 S 10,19

Gef.: C 45,85 H 4,52 N 8,92 S 10,07

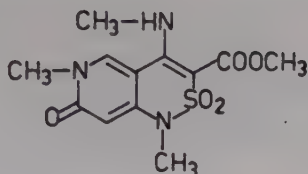
UV: 236 (4,39), 272 nm

IR: 1710, 1660, 1620 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 8,17 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,33 (s, 3H)

MS: 314 (M⁺)

55. 6,7-Dihydro-1,6-dimethyl-4-methylamino-7-oxo-1H-pyridino[4,3-c][1,2]thiazin-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (57)



0,63 g (2 mmol) 56 werden in 10 ml methanolischer Methylaminlösung suspendiert und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend saugt man den Niederschlag ab.

Farblose Kristalle, Smp. 249 °C (aus Methanol)

Ausbeute: 0,50 g (80%)

$C_{12}H_{15}N_3O_5S$

(313,14)

er.: C 46,00 H 4,79 N 13,42 S 10,22

ef.: C 46,04 H 4,78 N 13,43 S 10,17

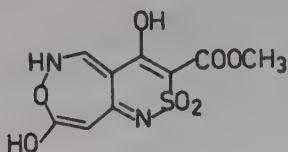
V: 239 (4,39), 272, 328 nm

R: 3080, 1670, 1640, 1620 cm^{-1}

MR (d_6 -DMSO): 8,60 (s, 1H, D_2O), 8,53 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,96 (s, 3H)

S: 313 (M^+)

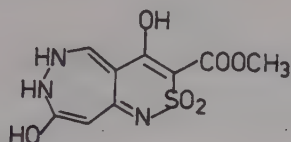
56. 4,8-Dihydroxy-6H-[1,2]thiazino[4,3-d][1,2]oxazepin-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (58)



0,66 g (2 mmol) 48 werden mit 0,28 g (4 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 0,40 g (4 mmol) Triethylamin in Methanol gelöst und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen setzt man stark sauren Kationenaustauscher zu, bis 58 auszufallen beginnt. Farblose Kristalle, Smp. 240 °C (Zers.) (aus Methanol)
Ausbeute: 0,20 g (35%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

C ₉ H ₈ N ₂ O ₇ S	(288,16)
Ber.:	C 37,50 H 2,78 N 9,72 S 11,11
Gef.:	C 37,47 H 3,03 N 9,60 S 10,94
UV:	<u>261</u> (4,67), 321 nm
IR:	3250, 3100-2400, 1650, 1630 cm ⁻¹
NMR (d ₆ -DMSO):	8,70 (s, 1H), 7,05 (s, breit, D ₂ O), 5,92 (s, 1H), 3,90 (s, 3H)
MS:	288 (M ⁺)

57. 4,8-Dihydroxy-6,7-dihydro [1,2] thiazino [4,3 d] [1,2] diazepin-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (59)



0,66 g (2 mmol) 48 werden mit einem Überschuß Hydrazinhydrat in Methanol 30 min unter Rückfluß erhitzt, wobei sich das Hydrazinium-salz von 59 abscheidet. Nach dem Abkühlen setzt man stark sauren Kationenaustauscher zu, bis 59 auszufallen beginnt.

Farblose Kristalle, Smp. 271 °C (aus Wasser)

Ausbeute: 0,44 g (80%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

C₉H₉N₃O₆S

(277,09)

Ber.:

C 38,99 H 3,25 N 15,16 S 11,55

Gef.:

C 38,98 H 3,28 N 15,16 S 11,59

UV:

211, 266 (4,25), 334 nm

IR:

3340, 3280, 3100-2300, 1660, 1640 cm⁻¹

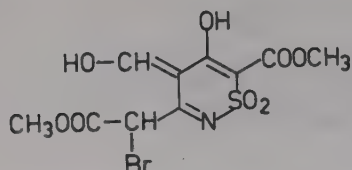
NMR (d₆-DMSO):

8,60 (s, 1H), 6,27 (s, breit, D₂O), 5,92 (s, 1H), 3,92 (s, 3H)

MS:

277 (M⁺)

58. 5-Hydroxy-4-hydroxymethylen-3-methoxycarbonylbromomethyl-4H-1,2-thiazin-6-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (60)



1,67 g (5 mmol) 48 werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst und portionsweise mit einer Lösung von 0,25 ml (5 mmol) Brom in 10 ml Methylenchlorid versetzt. Nach vollständiger Zugabe rührt man noch 15 min und entfernt dann das Lösungsmittel unter vermindertem Druck, wobei man einen öligen Rückstand erhält, der bei Zugabe von Diisopropylether und einigen Tropfen Acetonitril kristallisiert.

Ausbeute: 1,44 g (75%), orangefarbene FeCl_3 -Reaktion

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_8\text{SBr}$ (383,98)

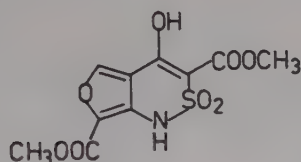
UV: 210, 242, 291 (4,16), 321 nm

IR: 3200-2200, 1760, 1660, 1610 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 9,50 (s, 1H), 7,59 (s, breit, D_2O), 3,77 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,15 (s, 1H)

MS: 383 (M^+)

59. 4-Hydroxy-1H-furo[3,4-c][1,2]thiazin-3,7-dicarbonsäuredimethylester-2,2-dioxid (61)



Die Suspension von 0,77 g (2 mmol) 60 in wenig Toluol wird auf 100 °C erhitzt, wobei Bromwasserstoff-Entwicklung eintritt. Nach deren Beendigung saugt man den Niederschlag ab und kristallisiert um.

Farblose Kristalle, Smp. 219 °C (aus Methanol)

Ausbeute: 0,30 g (50%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

C₁₀H₉NO₈S (303,10)

Ber.: C 39,60 H 2,97 N 4,62 S 10,56

Gef.: C 39,59 H 3,03 N 4,61 S 10,78

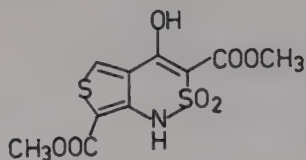
UV: 264 (4,31) nm

IR: 3220, 3120, 2960, 1720, 1650 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 8,53 (s, 1H), 4,51 (s, breit, D₂O), 3,87 (s, 6H)

MS: 303 (M⁺)

60. 4-Hydroxy-1H-thieno[3,4-c][1,2]thiazin-3,7-dicarbonsäuredimethylester-2,2-dioxid (62)



0,77 g (2 mmol) 60 und 0,96 g (4 mmol) $\text{Na}_2\text{S} \times 9 \text{H}_2\text{O}$ werden in 20 ml Methanol gelöst und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erhitzt man noch 30 min unter Rückfluß und entfernt dann das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Den Rückstand löst man in wenig Wasser, säuert an und schüttelt mit Methylenchlorid aus. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Farblose Kristalle, Smp. 212°C (aus Methanol)

Ausbeute: 0,13 g (20%), orangefarbene FeCl_3 -Reaktion

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_7\text{S}_2$ (319,17)

Ber.: C 37,62 H 2,82 N 4,39 S 20,06

Gef.: C 37,61 H 2,93 N 4,30 S 20,03

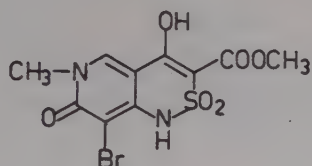
UV: 266 (4,35), 305 nm

IR: 3200, 3100, 1670, 1650, 1600 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 8,53 (s, 1H), 4,75 (s, breit, D_2O), 3,92 (s, 6H)

MS: 319 (M^+)

61. 8-Brom-6,7-dihydro-4-hydroxy-6-methyl-7-oxo-1H-pyridino[4,3-c]
1,2-thiazin-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (63)



- a) 0,77 g (2 mmol) 60 werden in einer methanolischen Methylaminlösung gelöst und 20 min bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich das Methylammoniumsalz von 63 abscheidet. Anschließend setzt man stark sauren Kationenaustauscher zu, bis 63 auszufallen beginnt.

Ausbeute: 0,58 g (80,6)

- b) 0,29 g (1 mmol) 54 werden in Methylenchlorid suspendiert. Zu der Suspension gibt man 0,05 ml (1 mmol) Brom und rührt 30 min bei Raumtemperatur. Anschließend dampft man ein.

Ausbeute: 0,10 g (25,6)

Farblose Kristalle, Smp. 249 °C (aus Methanol), orangefarbene

FeCl₃-Reaktion

C₁₀H₉N₂O₆SBr (365,02)

Ber.: C 32,88 H 2,47 N 7,67 S 8,77 Br 21,90

Gef.: C 32,87 H 2,49 N 7,66 S 8,56 Br 20,54

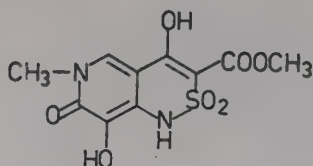
UV: 211, 265, 282 (4,42), 336 nm

IR: 3210, 1660, 1630 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 8,70 (s, 1H), 5,23 (s, breit, D₂O), 3,92 (s, 3H),
3,67 (s, 3H)

MS: 365 (M⁺)

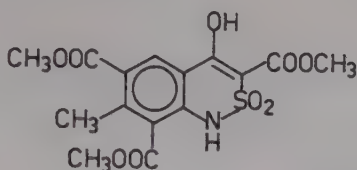
62. 6,7-Dihydro-4,8-dihydroxy-6-methyl-7-oxo-1H-pyridino [4,3 c] [1,2] thiazin-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (64)



0,30 g (1 mmol) 61 werden in einer methanolischen Methylaminlösung gelöst und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend setzt man stark sauren Kationenaustauscher zu, bis 64 ausfällt. Hellgelbe Kristalle, Smp. 260 °C (Zers.) (aus Acetonitril)
Ausbeute: 0,27 g (90%), blaugrüne FeCl₃-Reaktion

C₁₀H₁₀N₂O₇S (302,11)
Ber.: C 39,74 H 3,31 N 9,27 S 10,60
Gef.: C 39,52 H 3,31 N 9,46 S 10,77
UV: 207 (4,36), 292 nm
IR: 3360, 3100, 1660, 1630 cm⁻¹
NMR (CF₃COOD): 8,33 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,08 (s, 3H)
MS: 302 (M⁺)

63. 4-Hydroxy-7-methyl-benzo-2,1-thiazin-3,6,8-tricarbonsäure-trimethylester-2,2-dioxid (65)



Zu einer Lösung von 0,23 g (2 mmol) Acetessigsäuremethylester und 0,22 g (4 mmol) Natriummethylat in 20 ml trockenem Methanol gibt man portionsweise 0,66 g (2 mmol) 48. Anschließend erhitzt man 1 h unter Rückfluß, wobei das Dinatriumsalz von 65 ausfällt. Danach entfernt man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck, löst den Rückstand in wenig Wasser, säuert an und schüttelt mit Methylenchlorid aus. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Farblose Kristalle, Smp. 206 °C (aus Acetonitril)

Ausbeute: 0,54 g (70%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

C₁₅H₁₅NO₉S (385,12)

Ber.: C 46,75 H 3,90 N 3,64 S 8,31

Gef.: C 46,65 H 3,91 N 3,63 S 8,68

UV: 277 (4,53), 394 nm

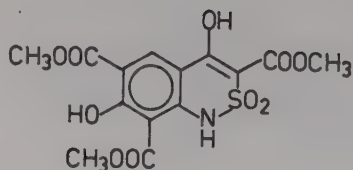
IR: 3160, 1730, 1660 cm⁻¹

NMR

(CDCl₃/d₆-DMSO): 8,68 (s, 1H), 7,62 (s, 1H, breit, D₂O), 4,10 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,65 (s, 3H)

MS: 385 (M⁺)

64. 4,7-Dihydroxy-benzo-2,1-thiazin-3,6,8-tricarbonsäuretrimethylester-2,2-dioxid (66)



Die Herstellung erfolgt analog 65 aus 0,26 g (2 mmol) Malonsäuredimethylester und 0,66 g (2 mmol) 48.

Farblose Kristalle, Smp. 232 °C (aus Acetonitril)

Ausbeute: 0,31 g (40%), rote FeCl₃-Reaktion

C₁₄H₁₃NO₁₀S (387,19)

Ber.: C 43,41 H 3,36 N 3,62 S 8,27

Gef.: C 43,34 H 3,37 N 3,63 S 8,19

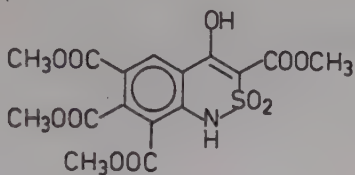
UV: 279 (4,11), 376 nm

IR: 3100, 3200-2800, 1690, 1620 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 8,20 (s, 1H), 5,68 (s, breit, D₂O), 4,05 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H)

MS: 387 (M⁺)

65. 4-Hydroxy-benzo-2,1-thiazin-3,6,7,8-tetracarbonsäuretetramethylester-2,2-dioxid (67)



Die Herstellung erfolgt analog 65 aus 0,32 g (2 mmol) Oxalessig-säuremethylester und 0,66 g (2 mmol) 48.

Farblose Kristalle, Smp. 188 °C (aus Methanol/Acetonitril)

Ausbeute: 0,43 g (50%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

C₁₆H₁₅NO₁₁S (429,11)

Ber.: C 44,76 H 3,50 N 3,26 S 7,46

Gef.: C 44,67 H 3,51 N 3,26 S 7,41

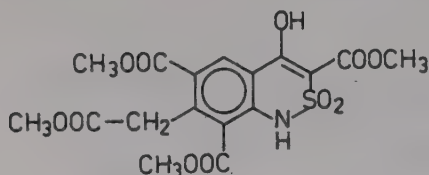
UV: 212, 281 (4,26), 405 nm

IR: 3220, 1730, 1675 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 13,50 (s, 1H, D₂O), 11,21 (s, 1H, D₂O), 8,93 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,00 (s, 6H), 3,98 (s, 3H)

MS: 429 (M⁺)

66. 4-Hydroxy-7-methoxycarbonylmethyl-benzo-2,1-thiazin-3,6,8-tricarbonsäuretrimethylester-2,2-dioxid (68)



Die Herstellung erfolgt analog 65 aus 0,35 g (2 mmol) Acetondicarbonsäuredimethylester und 0,66 g (2 mmol) 48.

Farblose Kristalle, Smp. 186 °C (aus Methanol)

Ausbeute: 0,49 g (55%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

C₁₇H₁₇NO₁₁S (443,12)

Ber.: C 46,05 H 3,84 N 3,16 S 7,22

Gef.: C 46,03 H 3,81 N 3,21 S 7,13

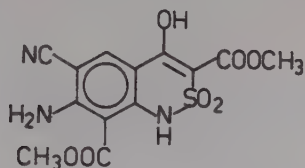
UV: 209, 279 (4,64), 396 nm

IR: 3220, 3200-2800, 2960, 1730, 1720, 1660 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 13,37 (s, 1H, D₂O), 8,57 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,83 (s, 3H)

MS: 443 (M⁺)

67. 7-Amino-6-cyano-4-hydroxy-benzo-2,1-thiazin-3,8-dicarbon-
säuredimethylester-2,2-dioxid (69)



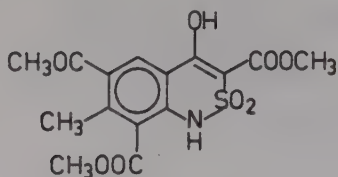
Die Herstellung erfolgt analog 65 aus 0,13 g (2 mmol) Malondinitril und 0,66 g (2 mmol) 48, jedoch wird nach dem Ansäuern nicht mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, sondern 69 gleich abgesaugt.

Farblose Kristalle, Smp. 220 °C (Zers.) (aus Acetonitril)

Ausbeute: 0,35 g (50%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₇ S	(353,12)
Ber.:	C 44,19 H 3,11 N 11,90 S 9,06
Gef.:	C 44,02 H 3,14 N 12,01 S 9,22
UV:	216, <u>262</u> (4,41), 326, 364 nm
IR:	3440, 3340, 3060, 2220, 1675, 1620 cm ⁻¹
NMR (d ₆ -DMSO):	8,30 (s, 1H), 5,45 (s, breit, D ₂ O), 3,92 (s, 6H)
MS:	353 (M ⁺)

68. 6-Acetyl-4-hydroxy-7-methyl-benzo-2,1-thiazin-3,8-dicarbon-
säuredimethylester-2,2-dioxid (70)



Die Herstellung erfolgt analog 65 aus 0,20 g (2 mmol) Acetyl-
aceton und 0,66 g (2 mmol) 48.

Farblose Kristalle, Smp. 184 °C (aus Ethanol)

Ausbeute: 0,44 g (60%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

C₁₅H₁₅NO₈S (369,13)

Ber.: C 48,78 H 4,06 N 3,79 S 8,67

Gef.: C 48,76 H 4,16 N 3,72 S 8,65

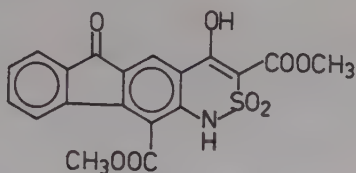
UV: 209, 284 (4,51), 384 nm

IR: 3260, 3300-2600, 1730, 1695, 1665 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 13,48 (s, 1H, D₂O), 8,40 (s, 1H), 4,08 (s, 6H),
2,63 (s, 6H)

MS: 369 (M⁺)

69. 4-Hydroxy-6-oxo-fluoreno[3,2-c][1,2]thiazin-3,11-dicarbon-
säuredimethylester-2,2-dioxid (71)



Die Herstellung erfolgt analog 69 aus 0,29 g (2 mmol) Indan-1,3-dion und 0,66 g (2 mmol) 48.

Hellgelbe Kristalle, Smp. 250 °C (Zers.) (aus Acetonitril)

Ausbeute: 0,50 g (60%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

C₁₉H₁₃NO₈S (415,17)

Ber.: C 54,93 H 3,13 N 3,37 S 7,72

Gef.: C 54,63 H 3,18 N 3,38 S 7,92

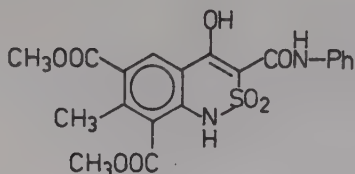
UV: 209, 303, 316 (4,66), 416 nm

IR: 3220, 1730, 1700, 1630 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 8,20 (s, 1H), 8,00-7,45 (m, 4H), 5,57 (s, breit, D₂O), 4,16 (s, 3H), 4,00 (s, 3H)

MS: 415 (M⁺)

70. 4-Hydroxy-7-methyl-3-N-phenylcarbamoyl-benzo-2,1-thiazin-6,8-dicarbonsäuredimethylester-2,2-dioxid (72)



0,77 g (2 mmol) 65 werden zusammen mit 0,19 g (2 mmol) Anilin in 20 ml Xylol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fällt 72 aus.

Farblose Kristalle, Smp. 205 °C (aus Acetonitril)

Ausbeute: 0,62 g (70%), rote FeCl₃-Reaktion

C₂₀H₁₈N₂O₈S

(446,18)

Ber.:

C 53,81 H 4,04 N 6,28 S 7,17

Gef.:

C 53,81 H 4,11 N 6,40 S 7,11

UV:

203, 252, 287 (4,51) nm

IR:

3320, 1750, 1730, 1620 cm⁻¹

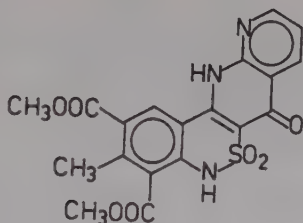
NMR (d₆-DMSO):

10,25 (s, 1H, D₂O), 8,50 (s, 1H), 7,80-7,15 (m, 5H), 6,72 (s, 1H, D₂O), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,47 (s, 3H)

MS:

446 (M⁺)

71. 7,12-Dihydro-3-methyl-7-oxo-5H-[1,8]naphthyridino[3,2-c]
[2,1]benzothiazin-2,4-dicarbon säuredimethylester-6,6-dioxid (73)



Die Herstellung erfolgt analog 72 aus 0,77 g (2 mmol) 65 und 0,19 g (2 mmol) 2-Aminopyridin, wobei 73 ausfällt. Es wird durch Auskochen in Methanol und Chloroform gereinigt.

Farblose Kristalle, Smp. 256 °C

Ausbeute: 0,78 g (90%)

$C_{19}H_{15}N_3O_7S$ (429,18)

Ber.: C 53,14 H 3,50 N 9,80 S 7,46

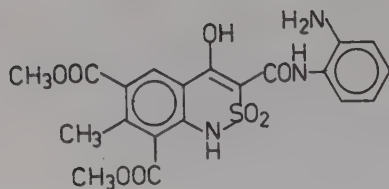
Gef.: C 52,80 H 4,00 N 9,65 S 7,41

UV: 205, 236, 291 (4,51), 324 nm

IR: 3220, 3130, 1730, 1650 cm^{-1}

NMR (CF_3COOD): 8,60 (s, 1H), 8,44-7,78 (m, 3H), 4,31 (s, 3H), 4,28 (s, 3H), 2,88 (s, 3H)

72. 3-(2-Amino-phenylcarbamoyl)-4-hydroxy-7-methyl-benzo-2,1-thiazin-6,8-dicarbonssäuredimethylester-2,2-dioxid (74)



Die Herstellung erfolgt analog 72 aus 0,39 g (1 mmol) 65 und 0,11 g (1 mmol) o-Phenylendiamin, wobei 74 ausfällt. Es wird durch Auskochen in Chloroform gereinigt.

Farblose Kristalle, Smp. 262 °C

Ausbeute: 0,28 g (60%), rote FeCl₃-Reaktion

C₂₀H₁₉N₃O₈S (461,18)

Ber.: C 52,06 H 4,12 N 9,11 S 6,94

Gef.: C 51,99 H 4,18 N 8,93 S 7,05

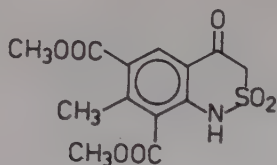
UV: 208, 240, 278 (4,50), 388 nm

IR: 3300-2400, 1720, 1690, 1620 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 8,38 (s, 1H), 7,80-7,30 (m, 4H), 6,06 (s, breit, D₂O), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,48 (s, 3H)

MS: 461 (M⁺)

73. 3,4-Dihydro-6-methyl-4-oxo-benzo-2,1-thiazin-6,8-dicarbon-
säuredimethylester-2,2-dioxid (75)



0,39 g (1 mmol) 65 werden in feuchtem Dimethylsulfoxid 1 h bei
160 °C gehalten. Beim Verdünnen mit Wasser unter Eiskühlung
fällt 75 aus.

Farblose Kristalle, Smp. 139 °C (aus Ethanol)

Ausbeute: 0,26 g (80%)

$C_{13}H_{13}NO_7S$ (327,12)

Ber.: C 47,71 H 3,98 N 4,28 S 9,79

Gef.: C 47,75 H 4,05 N 4,15 S 12,30

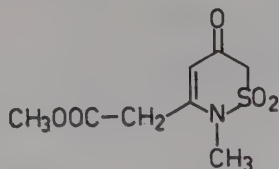
UV: 205, 242 (4,47), 266 nm

IR: 3260, 2980, 2960, 2900, 1740, 1700 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 8,26 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,08 (s, 3H),
3,98 (s, 3H), 2,68 (s, 3H)

MS: 327 (M^+)

74. (5,6-Dihydro-2-methyl-5-oxo-2H-1,2-thiazin-3-yl)-essigsäure-methylester-1,1-dioxid (76)



2,65 g (10 mmol) 20 werden zusammen mit 2,24 g (20 mmol) Kalium-tert.-butylat in 50 ml t-Butanol 1 h unter Rückfluß erhitzt, wobei das Kaliumsalz von 76 ausfällt. Nach dem Erkalten setzt man 100 ml Ether zu und saugt das Salz ab. Man löst es in wenig Wasser, säuert an und schüttelt mit Methylenchlorid aus. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhält einen öligen Rückstand, der bei Zugabe von Ethanol kristallisiert.

Farblose Kristalle, Smp. 74 °C (aus Ethanol)

Ausbeute: 1,40 g (60%)

$C_8H_{11}NO_5S$ (233,09)

Ber.: C 41,20 H 4,72 N 6,00 S 13,73

Gef.: C 41,05 H 4,83 N 6,17 S 13,91

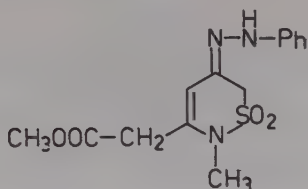
UV: 205, 299 (4,03) nm

IR: 2960, 2900, 1720, 1650 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 5,78 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,40 (s, 3H)

MS: 233 (M^+)

75. (5,6-Dihydro-2-methyl-5-phenylhydrazono-2H-1,2-thiazin-3-yl)-
essigsäuremethylester-1,1-dioxid (77)



1,17 g (5 mmol) 76 und 0,54 g (5 mmol) Phenylhydrazin werden unter Zusatz von 0,5 ml Eisessig in Ethanol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Danach entfernt man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck, wobei man einen öligen Rückstand erhält, der bei Zugabe von Diisopropylether langsam kristallisiert.

Farblose Kristalle, Smp. 135 °C (aus Methanol)

Ausbeute: 0,81 g (50,5)

$C_{14}H_{17}N_3O_4S$ (323,16)

Ber.: C 52,01 H 5,26 N 13,00 S 9,90

Gef.: C 52,01 H 5,46 N 12,84 S 10,01

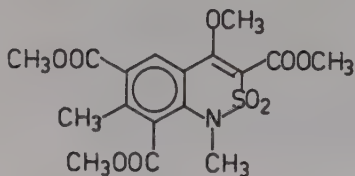
UV: 345 (4,38) nm

IR: 3320, 1730, 1600 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 8,20-7,60 (d, 1H, $^2J = 9Hz$, D_2O), 7,55-6,75 (m, 5H), 6,11 (d, 1H, $^2J = 9Hz$), 4,08 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,38 (d, 2H, $^2J = 4Hz$), 3,15 (s, 3H)

MS: 323 (M^+)

76. 4-Methoxy-1,7-dimethyl-benzo-2,1-thiazin-3,6,8-tricarbonsäure-trimethylester (78)



0,77 g (2 mmol) 65 werden in 10 ml Methanol suspendiert und bis zur beständigen Gelbfärbung mit etherischer Diazomethanlösung versetzt. Anschließend engt man im Vakuum ein, wobei 78 ausfällt.

Farblose Kristalle, Smp. 190 °C (aus Methanol)

Ausbeute: 0,58 g (70%)

$C_{17}H_{19}NO_9S$ (413,14)

Ber.: C 49,39 H 4,60 N 3,39 S 7,75

Gef.: C 49,39 H 4,51 N 3,37 S 8,09

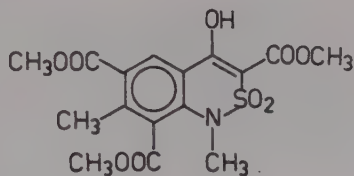
UV: 228 (4,45), 287 nm

IR: 2940, 1730 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 8,18 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,08 (s, 3H),
4,02 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,63 (s, 3H)

MS: 413 (M^+)

77. 4-Hydroxy-1,7-dimethyl-benzo-2,1-thiazin-3,6,8-tricarbon-
säuretrimethylester-2,2-dioxid (79)



0,77 g (2 mmol) 65 werden in 10 ml Orthoameisensäuretrimethylester
3 h oder in 10 ml Orthokohlensäuretetramethylester 30 min unter
Rückfluß erhitzt. Anschließend dampft man ein.

Farblose Kristalle, Smp. 171 °C (aus Ethanol)

Ausbeute: 0,56 g (70%), orangefarbene FeCl₃-Reaktion

C₁₆H₁₇NO₉S (399,13)

Ber.: C 48,12 H 4,26 N 3,51 S 8,02

Gef.: C 48,08 H 4,26 N 3,43 S 8,00

UV: 234 (4,33), 302 nm

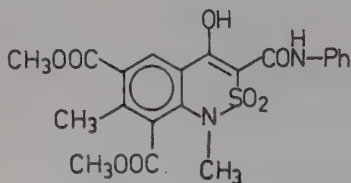
IR: 1730, 1655, 1615 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 8,47 (s, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,87 (s, 3H),

3,08 (s, 3H), 2,50 (s, 3H)

MS: 399 (M⁺)

78. 4-Hydroxy-1,7-dimethyl-3-N-phenylcarbamoyl-benzo-2,1-thiazin-6,8-dicarbonsäuredimethylester-2,2-dioxid (80)



Die Herstellung erfolgt analog 79 aus 0,45 g (1 mmol) 72.

Farblose Kristalle, Smp. 205 °C (aus Acetonitril)

Ausbeute: 0,32 g (70%), rote FeCl₃-Reaktion

C₂₁H₂₀N₂O₈S (460,19)

Ber.: C 54,78 H 4,35 N 6,09 S 6,96

Gef.: C 54,76 H 4,36 N 6,01 S 6,96

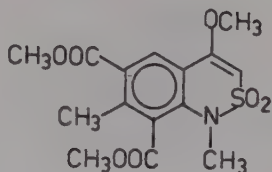
UV: 208, 222 (4,31), 336 nm

IR: 3360, 1740, 1730, 1610 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 8,90 (s, 1H), 7,90-7,12 (m, 5H), 4,55 (s, 1H, D₂O), 4,08 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,56 (s, 3H)

MS: 460 (M⁺)

79. 4-Methoxy-1,7-dimethyl-benzo-2,1-thiazin-6,8-dicarbonsäure-
dimethylester 2,2-dioxid (81)



Die Herstellung erfolgt analog 78 aus 0,33 g (1 mmol) 75.

Farblose Kristalle, Smp. 169 °C (aus Methanol)

Ausbeute: 0,28 g (80%)

$C_{15}H_{17}NO_7S$ (355,14)

Ber.: C 50,99 H 4,82 N 3,97 S 9,06

Gef.: C 51,09 H 4,82 N 3,82 S 8,96

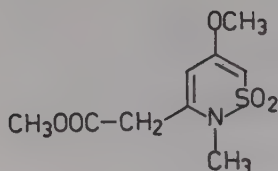
UV: 228 (4,32) nm

IR: 3100, 1730, 1720 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 8,80 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,00 (s, 3H),
3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,07 (s, 3H),
2,52 (s, 3H)

MS: 355 (M^+)

80. (5-Methoxy-2-methyl-2H-1,2-thiazin-3-yl)-essigsäuremethyl-
ester-1,1-dioxid (82)



0,70 g (3 mmol) 76 werden in 10 ml Methanol suspendiert und so-
lange mit etherischer Diazomethanlösung versetzt, bis die gelbe
Farbe bestehen bleibt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält
man einen öligen Rückstand, aus dem sich 82 durch Säulenchromato-
graphie gewinnen läßt. Laufmittelsystem I ; Rf 82: 0,23

Farblose Kristalle, Smp. 114 °C (aus Ethanol)

Ausbeute: 0,15 g (20%)

$C_9H_{13}NO_5S$ (247,12)

Ber.: C 43,72 H 5,26 N 5,67 S 12,96

Gef.: C 43,79 H 5,19 N 5,80 S 12,90

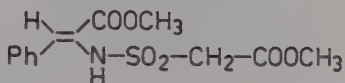
UV: 208, 286 (4,05) nm

IR: 3120, 2970, 2920, 1690, 1640 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7,48 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,05 (s, 2H),
3,83 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,18 (s, 3H)

MS: 247 (M^+)

81. (Z)-2-(Methoxycarbonylmethansulfonamido)-zimtsäuremethyl-
ester (84)



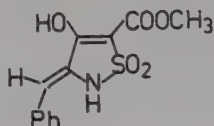
1,49 g (5 mmol) 3 werden in 10 ml Thionylchlorid 15 min unter Rückfluß erhitzt. Danach entfernt man das Thionylchlorid unter vermindertem Druck, löst den Rückstand in wenig trockenem Methanol und läßt 30 min bei Raumtemperatur rühren. Anschließend dampft man ein und erhält einen öligen Rückstand, der in Diisopropylether aufgenommen wird. Bei -18°C tritt langsam Kristallisation ein.

Farblose Kristalle, Smp. 85°C (aus Diisopropylether/Methanol)

Ausbeute: 0,94 g (60%)

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{S}$	(313,26)
Ber.:	C 49,88 H 4,79 N 4,47 S 10,22
Gef.:	C 49,86 H 4,70 N 4,63 S 10,19
UV:	217, <u>284</u> (4,33) nm
IR:	3240, 2940, 1715, 1670, 1630 cm^{-1}
NMR (CDCl_3):	8,00-7,32 (m, 5H), 6,68 (s, 1H, D_2O), 4,40 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 3H)
MS:	313 (M^+)

82. (Z)-3-Benzyliden-2,3-dihydro-4-hydroxy-isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (85)



1,57 g (5 mmol) 84 werden mit einer Lösung von 0,23 g (10 mmol) Natrium in 20 ml trockenem Methanol versetzt und 15 min bei Raumtemperatur gerührt, wobei das Dinatriumsalz von 85 ausfällt. Anschließend wird noch 30 min unter Rückfluß erhitzt. Danach entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum, löst den Rückstand in wenig Wasser und säuert an. Man schüttelt mit Methylenchlorid aus, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und dampft ein.

Farblose Kristalle, Smp. 190 °C (Zers.) (aus Acetonitril)

Ausbeute: 1,05 g (75%), rotbraune FeCl₃-Reaktion

C₁₂H₁₁NO₅S (281,24)

Ber.: C 51,26 H 3,91 N 4,98 S 11,38

Gef.: C 51,08 H 3,89 N 4,98 S 11,37

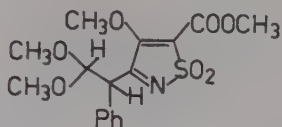
UV: 207, 234, 331 (4,39) nm

IR: 3200, 1690, 1650, 1600 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 7,82-7,28 (m, 10H), 6,70 (s, 1H), 5,57 (s, breit, D₂O), 4,07 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,64 (s, 3H)

MS: 281 (M⁺)

83. 3-(2,2-Dimethoxy-1-phenylethyl)-4-methoxy-isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (86)



0,56 g (2 mmol) 85 werden in 10 ml Orthoameisensäuretrimethylester 1 h unter Rückfluß erhitzt. Danach dampft man ein, wobei man einen öligen Rückstand erhält, der beim Aufnehmen in Ether kristallisiert.

Farblose Kristalle, Smp. 115 °C (aus Ethanol)

Ausbeute: 0,44 g (60%)

$C_{16}H_{19}NO_7S$ (369,15)

Ber.: C 52,03 H 5,15 N 3,79 S 8,67

Gef.: C 52,05 H 5,18 N 3,80 S 8,71

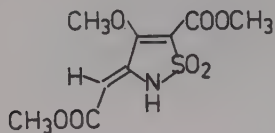
UV: 206 (3,99), 252 nm

IR: 2950, 2840, 1740, 1650, 1600 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7,50 (s, 5H), 5,18 (d, 1H, $^2J = 8Hz$), 4,63 (d, 1H, $^2J = 8Hz$), 4,38 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,30 (s, 3H)

MS: 369 (M^+)

84. (Z)-2,3-Dihydro-4-methoxy-3-methoxycarbonylmethylen-iso-thiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (87) ²³⁾



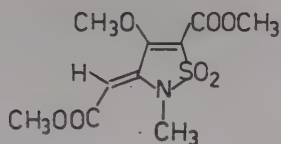
0,52 g (2 mmol) 83 ²³⁾ werden in 30 ml Orthoameisensäuretrimethylester 2 h unter Rückfluß erhitzt. Danach dampft man ein.

Beigefarbene Kristalle, Smp. 182°C (aus Methanol)

Ausbeute: 0,28 g (50%)

nach Analysenwerten und Spektraldaten identisch mit Verbindung 99
der Diss. E. Eckl

85. (Z)-2,3-Dihydro-4-methoxy-3-methoxycarbonylmethylen-2-methyl-
isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (87a) ²³⁾



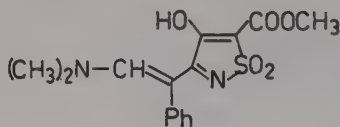
0,52 g (2 mmol) 83 ²³⁾ werden in 10 ml Orthokohlensäuretetramethylester
ester 15 min unter Rückfluß erhitzt. Danach dampft man ein.

Farblose Kristalle, Smp. 171 °C (aus Acetonitril)

Ausbeute: 0,15 g (50%)

nach Analysenwerten und Spektraldaten identisch mit Verbindung 96
der Diss. E. Eckl

86. 4-Hydroxy-3-(2-dimethylamino-1-phenylvinyl)-isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (88)



0,56 g (2 mmol) 85 werden in 10 ml trockenem Dimethoxyethan gelöst. Dazu tropft man 0,24 g (2 mmol) Dimethylformamiddimethylacetal und rührt 30 min bei Raumtemperatur, wobei das Salz von 88 ausfällt. Anschließend säuert man mit stark saurem Kationenaustauscher an. Dabei fällt 88 aus.

Hellgelbe Kristalle, Smp. 177 °C (aus Acetonitril)

Ausbeute: 0,5 g (75%), rotbraune FeCl₃-Reaktion

C₁₅H₁₆N₂O₅S (336,16)

Ber.: C 53,37 H 4,76 N 8,33 S 9,52

Gef.: C 53,48 H 4,83 N 8,33 S 9,58

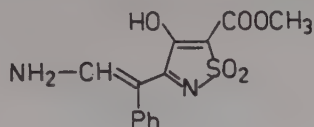
UV: 205, 332 (4,32) nm

IR: 3200-2500, 1660, 1610 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 8,90, 7,78 (s, 1H), 7,58-7,15 (m, 10H), 6,18 (s, breit, D₂O), 3,65, 3,53 (s, 3H), 2,90, 2,52 (s, 6H)

MS: 336 (M⁺)

87. 3-(2-Amino-1-phenylvinyl)-4-hydroxy-isothiazol-5-carbon-
säuremethylester-1,1-dioxid (89)



In eine siedende Lösung von 0,34 g (1 mmol) 88 in Methanol wird 1 h Ammoniak eingeleitet. Anschließend dampft man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab, löst den Rückstand in wenig Methanol und säuert mit stark saurem Kationenaustauscher an, wobei 89 ausfällt.

Gelbe Kristalle, Smp. 162 °C (aus Acetonitril)

Ausbeute: 0,22 g (70,6), rotbraune FeCl₃-Reaktion

C₁₃H₁₂N₂O₅S (308,14)

Ber.: C 50,65 H 3,90 N 9,09 S 10,39

Gef.: C 50,41 H 4,15 N 9,08 S 10,29

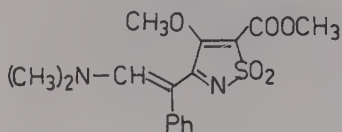
UV: 205, 331 (4,33) nm

IR: 3600, 3500, 3400-3200, 1710, 1680, 1650 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 8,57 (s, 1H), 7,68-7,18 (m, 5H), 5,86 (s, breit, D₂O), 3,71 (s, 3H)

MS: 308 (M⁺)

88. 4-Methoxy-3-(2-dimethylamino-1-phenylvinyl)-isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (90)



0,34 g (1 mmol) 88 werden in 10 ml Orthokohlensäuretetramethylester 30 min unter Rückfluß erhitzt, wobei 90 ausfällt. Man saugt ab und reinigt 90 über eine Kieselgelsäule. Laufmittelsystem II, Rf 90: 0,81

Orangefarbene Kristalle, Smp. 193 °C

Ausbeute: 0,18 g (50%)

$C_{16}H_{18}N_2O_5S$

(350,19)

Ber.: C 54,86 H 5,14 N 8,00 S 9,14

Gef.: C 54,77 H 5,35 N 7,87 S 9,18

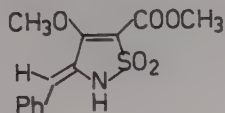
UV: 206 (4,10), 276, 427 nm

IR: 1720, 1620, 1600 cm^{-1}

NMR: 8,11 (s, 1H), 7,57-7,32 (m, 5H), 4,10 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,38 (s, 6H)

MS: 350 (M^+)

89. (Z)-3-Senzylliden-2,3-dihydro-4-methoxy-isothiazol-5-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (91) ²³⁾



- a) 0,37 g (1 mmol) 86 werden in 20-facher Salzsäure 5 min unter Rückfluß erhitzt, wobei 91 ausfällt.

Ausbeute: 0,26 g (90,5)

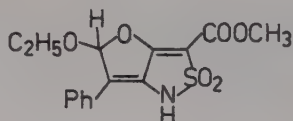
- b) 0,37 g (1 mmol) 86 werden 10 min bei 130 °C gehalten. Nach dem Erkalten wird die Schmelze in Methanol aufgenommen und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei 91 ausfällt.

Ausbeute: 0,20 g (70,5)

Farblose Kristalle, Smp. 165 °C (aus Methanol)

nach Analysenwerten und Spektraldaten identisch mit Verbindung 90
der Diss. E. Eckl

90. 5-Ethoxy-1,5-dihydro-6-phenyl-furo[3,2 c]isothiazol-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (92)



0,34 g (1 mmol) 38 werden in Ethanol unter Zusatz einiger Tropfen konzentrierter Salzsäure 20 min unter Rückfluß erhitzt. Dabei tritt fast völlige Entfärbung der Lösung ein. Danach engt man im Vakuum ein, wobei 92 ausfällt.

Farblose Kristalle, Smp. 172 °C (aus Ethanol)

Ausbeute: 0,24 g (70%)

$C_{15}H_{15}NO_6S$

(337,15)

Ber.:

C 53,41 H 4,45 N 4,15 S 9,50

Gef.:

C 53,40 H 4,56 N 4,10 S 9,55

UV:

205, 238, 325 (4,30) nm

IR:

3140, 1730, 1640 cm^{-1}

NMR

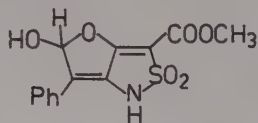
($CDCl_3/d_6$ -DMSO):

11,18 (s, 1H, D_2O), 7,81-7,38 (m, 5H), 6,84 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (q, 2H), 1,23 (t, 3H)

MS:

337 (M^+)

91. 1,5-Dihydro-5-hydroxy-6-phenyl-furo[3,2-c]isothiazol-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid (93)



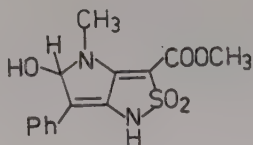
0,34 g (1 mmol) 38 werden in Aceton unter Zusatz einiger Tropfen konzentrierter Salzsäure 30 min unter Rückfluß erhitzt. Danachengt man im Vakuum ein und versetzt den Rückstand mit wenig Wasser, wobei 93 ausfällt.

Farblose Kristalle, Smp. 189 °C (aus Acetonitril)

Ausbeute: 0,19 g (60%)

$C_{13}H_{11}NO_6S$	(309,22)
Ber.:	C 50,48 H 3,56 N 4,53 S 10,36
Gef.:	C 50,48 H 3,65 N 4,66 S 10,22
UV:	207, 238, <u>326</u> (4,26) nm
IR:	3350, 3210, 1700, 1635 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	8,38 (s, 2H, D_2O), 7,60 (s, 6H), 3,83 (s, 3H)
MS:	309 (M^+)

92. 4,5-Dihydro-5-hydroxy-4-methyl-6-phenyl-1H-pyrrolo [3,2 c] isothiazol-3-carbonsäuremethylester-2,2-dioxid (94)



0,34 g (1 mmol) 92 oder 0,31 g (1 mmol) 93 werden in einer ethanolanischen Methylaminlösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei das Methylammoniumsalz von 94 ausfällt. Man säuert mit stark saurem Kationenaustauscher an. Dabei fällt 94 analysenrein aus.

Hellgelbe Kristalle, Smp. 236 °C

Ausbeute: 0,23 g (70%)

$C_{14}H_{14}N_2O_5S$ (322,28)

Ber.: C 52,17 H 4,35 N 8,70 S 9,94

Gef.: C 51,89 H 4,42 N 8,51 S 9,75

UV: 205, 241, 339 (4,31) nm

IR: 3300-2800, 1710, 1640 cm^{-1}

NMR (CF_3COOD): 9,20 (s, 1H), 7,81-7,55 (m, 3H), 7,47-7,22 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,51 (s, 3H)

MS: 322 (M^+)

8. Literaturverzeichnis

- 1) P. Schiantarelli, S. Cadet, Drug Res. 31, 87 (1981)
- 2) Dtsch. Apoth. Ztg. 40, 1880 (1983)
- 3) Dtsch. Apoth. Ztg. 51, 2535 (1983)
- 4) Dtsch. Apoth. Ztg. 44, XXXIV (1985)
- 5) J.G. Lombardino, E.H. Wiseman, W.M. McLamore, J. Med. Chem. 14, 1171 (1971)
- 6) H. Zinnes, N.-A. Lindo, J.C. Sircar, M.L. Schwartz, J. Shavel jr., J. Med. Chem. 16, 44 (1973)
- 7) J.C. Sircar, H. Zinnes, J. Shavel, C.A. 81, 13538 (1974)
- 8) J.C. Sircar, H. Zinnes, J. Shavel, C.A. 82, 73007 (1975)
- 9) K. Abe, S. Yamamoto, K. Matsui, J. Pharm. Soc. Jpn. 76, 1058 (1956)
- 10) H. Zinnes, R. Comes, F. Zuleski, A.N. Caro, J. Shavel jr. J. Org. Chem. 30, 2241 (1965)
- 11) S. Gabriel, J. Colman, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 980 (1900)
- 12) J.G. Lombardino, E.H. Wiseman, J. Chiaini, J. Med. Chem. 16, 493 (1973)
- 13) O. Hromatka, O. Binder, R. Pfister, P. Zeller, C.A. 85, 63077 (1976)
- 14) R. Pfister, P. Zeller, O. Binder, O. Hromatka C.A. 91, 5233 (1979)
- 15) G. Trummlitz, W. Engel, E. Seeger, W. Haaraman, G. Engelhardt, C.A. 89, 163592 (1978)
- 16) Dtsch. Apoth. Ztg. 45, 2483 (1986)
- 17) H.-D. Stachel, unveröffentlicht
- 18) J.A. Kloeck, K.L. Leschinsky, J. Org. Chem. 44, 305 (1979)

- 19) V. Lomitzky, Dissertation, Univ. München 1983
- 20) B. Wiesend, Dissertation, Univ. München 1984
- 21) C. Shin, Y. Yonezawa, K. Unoki, J. Yoshimura,
Bull. Chem. Soc. Jpn. 52, 1657 (1979)
- 22) V. Lomitzky, unveröffentlicht
- 23) E. Eckl, Dissertation, Univ. München 1986
- 23a) J.M. Ribo, F.R. Trull, Monatsh. Chem. 114, 1087 (1983)
- 24) P.D. Weeks, F.J. Vinick, R. Breitenbach, S. Jung,
J. Org. Chem. 48, 3601 (1983)
- 25) Y. Pocker in: Molecular Rearrangements, Paul de Mayo (Ed.),
Interscience, New York 1963, S. 1
- 26) R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegl, H. Huber,
Chem. Ber. 99, 2526 (1966)
- 27) J. Meisenheimer, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 3206 (1921)
- 28) R. Albrecht, G. Kresze, B. Mlakar, Chem. Ber. 97,
483 (1964)
- 29) F.A. Davis et al., J. Am. Chem. Soc. 102, 2000 (1980)
- 30) M. Husslein, Dissertation, Univ. München 1987
- 31) F.R. Japp, F. Klingemann, Liebigs Ann. Chem. 247,
190; 217 (1888)
- 32) H. Vorbrüggen, Angew. Chem. Internat. Ed. 2, 211 (1963)
- 33) R.W. Middleton, H. Monney, J. Parrick, Synthesis 1984, 740
- 34) J. Zemlicka, Coll. Czech. Chem. Commun. 28, 1060 (1963)
- 35) A. Eschenmoser et al., Helv. Chim. Acta 48, 1746 (1965)
- 36) B. Smith, Acta Chem. Scand. 10, 1006 (1956)
- 37) W. Löffler, Dissertation, Univ. Stuttgart 1972
- 38) R. Mitter, F. Bardhan, J. Chem. Soc. 123, 2181
- 39) S. Rossi, G. Pagani C.A. 65, 10582 (1966)

- 40) M. Nakanishi, R. Kobayashi, C.A. 75, 76820 (1971)
- 41) J.G. Lombardino, J. Heterocyclic Chem. 9, 315 (1972)
- 42) P. Krapcho, Synthesis 1982, 893
- 43) B. Loev, K.M. Snader, J. Heterocyclic Chem. 4, 403 (1967)

Lebenslauf

Klaus Richter geboren am 23.11.1959 in Augsburg als erster von drei Söhnen des Regierungsdirektors Erich Richter und seiner Ehefrau Waltraut, geb. Wirth

Schulbildung: 1966-1970 Grundschule Augsburg-Haunstetten
1970-1979 Gymnasium Königsbrunn

Reifeprüfung: Juni 1979

Studium der Pharmazie: WS 1979/80-WS 1982/83 an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Praktikantenzeit: 7.5.1983-6.5.1984 Markt-Apotheke Königsbrunn, Apotheker A. und G. Kerschbaum

Pharm. Prüfung: 1.Abschnitt: Sept. 1981
2.Abschnitt: Mai 1983
3.Abschnitt: Juni 1984

Approbation: 22.8.1984

Promotion: seit 1.7.1984 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H.-D. Stachel
seit 1.7.1985 vollbesch. wiss. Hilfskraft

